

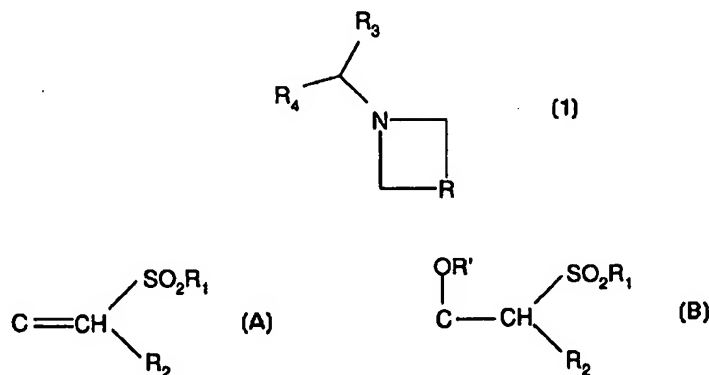


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 205/06, 401/06, 409/06, 409/14, 417/06, A61K 31/397		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/15609
			(43) Date de publication internationale: 23 mars 2000 (23.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02147		Choisy le Roi (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2 Allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR).	
(22) Date de dépôt international: 9 septembre 1999 (09.09.99)		(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets - Tri LE1 144, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 98/11342 11 septembre 1998 (11.09.98) FR 60/119,929 12 février 1999 (12.02.99) US		(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71)(72) Déposants et inventeurs: MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14 Avenue de Robinson, F-92290 Chateaufort-Malabry (FR). HITTINGER, Augustin [FR/FR]; 11 rue Galliéni, F-91430 Igny (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ACHARD, Daniel [FR/FR]; 26 rue Adrien Tessier, F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean [FR/FR]; 40 rue de l'Emancipation, F-93700 Drancy (FR). CAPET, Marc [FR/FR]; 27 Allée des Abeilles, F-91170 Viry-Chatillon (FR). GRISONI, Serge [FR/FR]; 17 rue Babeuf, F-94600			

(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (1) wherein: R represents a chain (A) or (B); R₁ is methyl or ethyl; R₂ is either an optionally substituted aromatic or an optionally substituted heteroaromatic; R₃ and R₄, identical or different, are either an optionally substituted aromatic or an optionally substituted heteroaromatic; R' represents a hydrogen atom or a -CO-alk radical, their optical isomers, their salts, their preparation and medicines containing them.

(57) Abrégé

Composés de formule: (I) dans laquelle R représente une Chaîne (A) ou (B); R₁ est méthyle ou éthyle, R₂ est soit un aromatique éventuellement substitué soit un hétéroaromatique éventuellement substitué, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont soit un aromatique éventuellement substitué soit un hétéroaromatique éventuellement substitué, R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk, leurs isomères optiques, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET
LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés d'azétidine de formule :



- 5 leurs isomères optiques, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente une chaîne



R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

- 10 R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR_s, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfa-
nyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano,
-CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfonyl, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃, ou alkylthio-
15 alkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryl, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzothiényl, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyri-
dyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazo-

lyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{COOR}_3$, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$, cyano, $-\text{CONHR}_3$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

- 5 R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CO-alk}$, cyano, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi
- 10 les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-\text{COOR}_3$,
- 15 $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R_5 est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical
- 20 alkyle, $-\text{COOalk}$, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$,
- 25 $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, oxo, hydroxyalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CO-NH}_2$,

R_8 représente un radical alkyle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

alk représente un radical alkyle ou alkylène.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

Le terme halogène comprend chlore, fluor, brome et iode.

Lorsque R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent indépendamment un phényle substitué celui-ci est de préférence mono, di ou trisubstitué.

Lorsque R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle, imidazolyle, thiomorpholinyle ou furyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un radical alkyle, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CONH₂, -COalk, -COOalk, oxo, -CSNHalk, -CONHalk ou -CO-alk-NR₁₄R₁₅ et, en particulier, par un radical méthyle, éthyle, propyle, isobutyl, acétyl, N,N-diméthylamino-méthylcarbonyl, méthyloxycarbonyl, méthylcarbamoyle, méthylthiocarbamoyle, N-méthylamino-méthylcarbonyl, N-méthyl N-tertbutoxycarbonylaminométhylcarbonyl, oxo, -CSNHCH₃, -CONHCH₃.

Lorsque R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un alkyle.

Lorsque R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle ou

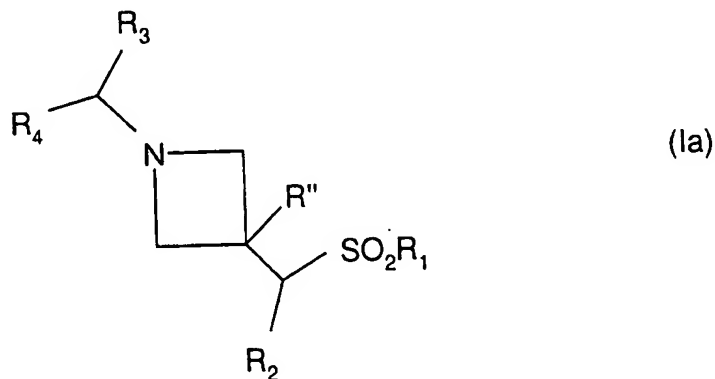
thiomorpholinyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote, et, en particulier, par un radical thiomorpholinyle.

- 5 Lorsque R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est de préférence un cycle pipéridyle.

- 10 Lorsque R₉ représente un radical alkyle substitué par un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier est, de préférence, un cycle pyrrolidinyle, tétrahydrofuryle, morpholinyle, pyrrolyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font partie de l'invention.

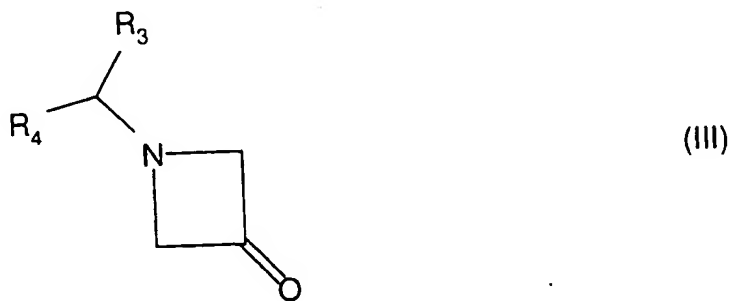
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente une chaîne de formule (A) peuvent être préparés par déshydratation d'un composé de formule (Ia) correspondant :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et

- 20 R'' représente un radical hydroxy, méthanesulfonyloxy ou acétyloxy.

- Cette déshydratation s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool ou un de ses dérivés pour obtenir l'alcène correspondant. De préférence, on utilise les dérivés pour lesquels R" est un radical méthanesulfonyloxy ou acétyloxy obtenus à partir du dérivé correspondant pour lequel R" est un radical hydroxy par action de chlorure de méthane sulfonyle ou de chlorure d'acétyle, au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C puis on traite avec une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium ou de potassium par exemple), une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la 4-diméthylaminopyridine, le diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Le méthanesulfonyloxy et l'acétyloxy peuvent être isolés ou non.
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action du dérivé $R_1SO_2CH_2R_2$ (II) pour lequel R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur une azétidinone de formule :



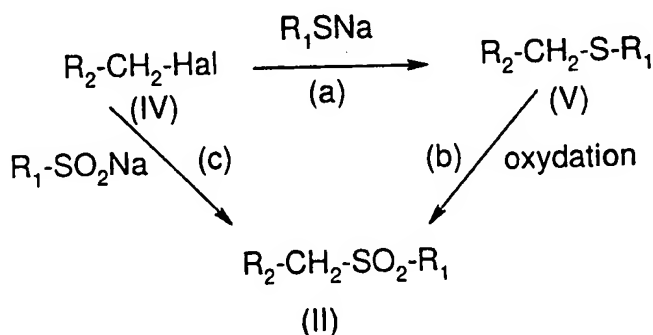
- 20 dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

On opère généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le diisopropylamidure de lithium,

le tert-butylate de potassium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. Notamment on opère selon les schémas réactionnels suivants :

5 tionnels suivants :



dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, chlore, brome ou iode, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I).

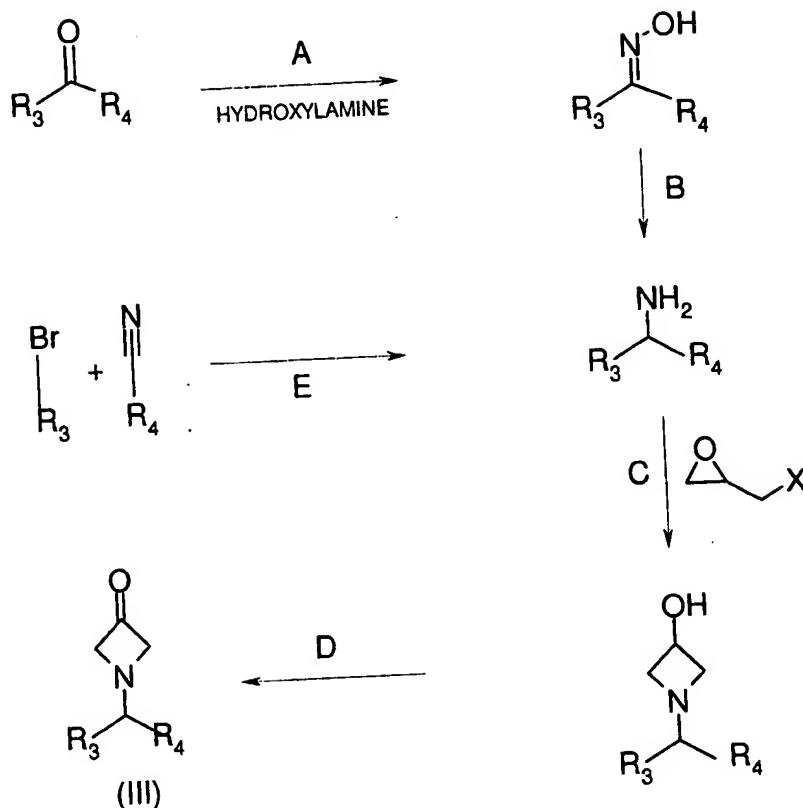
La réaction (a) s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou un alcool aliphatique 1-4C, à une température comprise entre 20 et 30°C.

La réaction (b) s'effectue par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde

- d'hydrogène ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 20°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertibutylhydroperoxyde en présence de tétraisopropylate de titane au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange eau-alcool, à une température voisine de 25°C ou au moyen d'oxone^R (peroxymonosulfate de potassium), au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'eau, d'acide acétique ou d'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.
- 10 La réaction (c) s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- Les dérivés de formule (IV) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. En particulier, on halogène le dérivé méthylé ou l'alcool correspondant, au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C ou le N-bromo ou N-chlorosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrachlorométhane, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés méthylés ou les alcools correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par BRINE G. A. et coll., J. Heterocycl. Chem, 26, 677 (1989) et NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) et dans les exemples.
- 20

- Les azétidinones de formule (III) peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :
- 25



dans ces formules R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et X représente un atome de chlore ou de brome.

- 5 Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape D on oxyde de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

- 5 Dans l'étape E, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à une
- 10 température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés $R_3\text{-CO-R}_4$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett.,

15 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

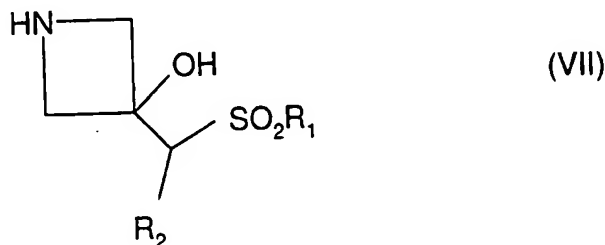
Les dérivés $R_3\text{Br}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou

20 adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 2 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés $R_4\text{CN}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou

25 adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par action d'un dérivé $R_3CH(Br)R_4$ (VI) pour lequel R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule :



5

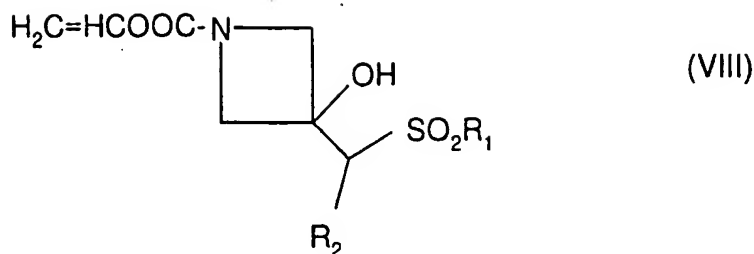
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Les dérivés de formule (VI) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant R_3CHOHR_4 au moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 15 Les alcools correspondants R_3CHOHR_4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Les dérivés de formule (VII) peuvent être obtenus par hydrolyse d'un dérivé de formule :

12



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'acide chlorhydrique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (dioxanne par exemple), à une température voisine de
 5 20°C.

Les dérivés de formule (VIII) sont obtenus par action de chloroformiate de vinyle sur un composé de formule (I) correspondant pour R représente une chaîne de formule (B), R' représente un radical hydroxy, R_3 et R_4 sont des radicaux phényle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à
 10 une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R est une chaîne (B) dans laquelle R' est un radical -CO-alk peuvent être préparés par action d'un halogénure Hal-CO-alk dans lequel Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de chlore et alk
 15 représente un radical alkyle sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R est une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre -50°C et 20°C, en présence de n-butyllithium.

20 Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-NR_6R_7$, dans lequel R_6 et R_7 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par réduction d'un composé de formule

(I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par nitro.

Cette réaction s'effectue par toute méthode connue permettant de réduire un nitro en amino sans toucher au reste de la molécule. De préférence, on utilise du fer en présence d'acide chlorhydrique au sein d'un alcool aliphatique 1-4C tel que l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique ou hétéroaromatique substitué par $-\text{CONHR}_9$ et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ peuvent être également préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-\text{COOR}_5$ pour lequel R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par des halogènes, avec respectivement une amine H_2NR_9 ou $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ pour lesquelles R_9 , R_{10} et R_{11} ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple) ou un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique substitué par hydroxy et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par hydroxy peuvent être également préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique substitué par alcoxy et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par alcoxy.

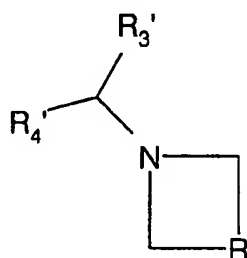
Cette réaction s'effectue par toute méthode d'hydrolyse d'un alcoxy en hydroxy sans toucher au reste de la molécule. De préférence, on hydrolyse au moyen de tribromure

de bore, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique substitué par $-NR_6R_7$ pour lequel R_6 représente un radical alkyle et R_7 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par déprotection d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique substitué par un $-N(alk)COOR_8$ dans lequel R_8 représente un radical tertbutyle.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'acide chlorhydrique, au sein d'un solvant tel que le dioxanne, à une température voisine de 20°C.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-COOR_5$ peuvent être également préparés par estérification d'un dérivé de formule :



(IX)

- pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par carboxyle, au moyen d'un dérivé de formule R_5OH pour lequel R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène.
- 20 Lorsque R_5 est alkyle, cette réaction s'effectue généralement en présence d'un acide minéral (acide sulfurique par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque R_5 est phényle éventuellement substitué, cette réaction s'effectue de préférence en présence d'un carbodiimide (1-(3-

diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide par exemple), dans un solvant inerte tel qu'un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

- 5 Les dérivés de formule (IX) pour lesquels R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par carboxyle peuvent être obtenus selon les méthodes décrites précédemment pour la
- 10 préparation des composés de formule (I) à partir des intermédiaires correspondants et notamment selon la méthode décrite dans l'exemple 29.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par alkylthioalkyle peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IX) pour lequel R représente une chaîne
- 15 $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par halogénoalkyle sur un alkylthiolate de sodium.

- Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un amide
- 20 (diméthylformamide par exemple), à une température voisine de 20°C.

- Les dérivés de formule (IX) pour lesquels R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par
- 25 halogénoalkyle peuvent être obtenus par action d'un trihalogénure de phosphore (tribromure de phosphore de préférence) sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par hydroxyalkyle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré

(tétrachlorure de carbone, chloroforme par exemple, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique substitué par hydroxyalkyle dans lequel l'alkyle contient un atome de carbone peuvent également être préparés par réduction d'un composé de formule (I) pour lequel au moins un des substituants R_2 , R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par formyle.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température voisine de 0°C.

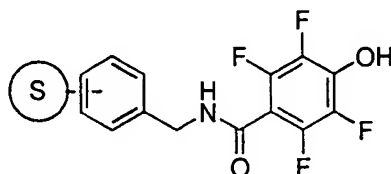
Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par $-\text{alk}-\text{NR}_6\text{R}_7$ pour lequel alk est un alkyle contenant un atome de carbone peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) pour lequel au moins un des substituants R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par formyle sur une amine HNR_6R_7 , dans laquelle R_6 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane par exemple), à une température voisine de 20°C en présence de triacétoxyborohydrure de sodium ou de cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-\text{CONHR}_9$ et/ou R_3 et/ou R_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-\text{CO}-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IX) pour lequel R représente une chaîne $\text{C}=\text{C}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$ ou $\text{C}(\text{OR}')\text{CH}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$, R'_1 , R_{10} , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaroma-

tique substitué par carboxyle sur respectivement une amine H_2NR_9 ou $HNR_{10}R_{11}$ dans lesquelles R_9 , R_{10} et R_{11} ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence soit en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, soit après
 5 liaison préalable de l'acide sur une résine de type TFP de formule :



dans laquelle S représente une résine aminopolystyrène, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence de 4-diméthylaminopyridine, à une température voisine de 20°C. La liaison sur résine s'effectue généralement au sein du
 15 diméthylformamide, en présence de 4-diméthylaminopyridine et de 1,3-diisopropylcarbodiimide, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NH-NR_6R_7$, peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou
 20 R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-COOR_5$ et R_5 représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par des halogènes, sur une hydrazine $H_2N-NR_6R_7$, pour laquelle R_6 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthyl-
 25 formamide, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NHR_9$ dans lequel R_9 représente un atome d'hydrogène et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} sont des atomes d'hydrogène peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par cyano.

Cette réaction s'effectue par toute méthode connue permettant de passer d'un nitrile au carbamoyl correspondant sans toucher au reste de la molécule. De préférence, on opère au moyen d'acide chlorhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un aromatique substitué par $-O-alkNR_{12}R_{13}$ peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IX) pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par $-O-alk-Hal$ dans lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de chlore ou de brome, sur une amine $HNR_{12}R_{13}$ dans laquelle R_{12} , R_{13} ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (IX) pour lesquels R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par $-O-alk-Hal$ dans lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène peuvent être obtenus.

nus par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique substitué par hydroxy avec un dérivé Hal-alk-Hal dans lequel Hal représente un halogène.

5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'une cétone (méthyléthylcétone par exemple), en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par $-\text{alk}-\text{NR}_6\text{R}_7$, peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IX) pour lequel R représente une chaîne $\text{C}=\text{C}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$ ou $\text{C}(\text{OR}')\text{CH}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$, R' , R_1 , R_2' , R_3' et R_4' ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R_3' , R_4' représente un aromatique substitué $-\text{alk}-\text{Cl}$ dans lequel alk représente un radical alkyle sur une amine HNR_6R_7 , dans laquelle R_6 , R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), éventuellement en présence d'une base azotée telle que la diméthylaminopyridine, la diisopropyléthylamine, à une température comprise entre 5 et 25°C.

20 Les dérivés de formule (IX) pour lequel R représente une chaîne $\text{C}=\text{C}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$ ou $\text{C}(\text{OR}')\text{CH}(\text{SO}_2\text{R}_1)\text{R}'_2$, R' , R_1 , R_2' , R_3' et R_4' ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la formule (I) sous réserve qu'au moins un des substituants R_3' , R_4' représente un aromatique substitué par $-\text{alk}-\text{Cl}$ peuvent être obtenus par action du chlorure de thionyle sur un composé de formule (I) correspondant pour
25 lequel au moins un des substituants R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxyalkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 10 et 30°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente une chaîne B, R' représente un atome d'hydrogène et R₃ et/ou R₄ représente un aromatique substitué par hydroxyalkyle dans lequel le reste alkyle contient 1 atome de carbone peuvent également être préparés par action d'hydru-
5 de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente une chaîne B, R' représente un atome d'hydrogène et R₃ et/ou R₄ représente un aromatique substitué par un ou plusieurs radicaux -COOR₅ dans lequel R₅ est un radical alkyle.

10 Cette réaction s'effectue généralement au sein du toluène, à une température comprise entre -30°C et 0°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente un radical phényle substitué par -NR₆R₇ représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) cor-
15 respondant pour lequel R₂ représente un radical phényle substitué par un radical -NR₆R₇ représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé alk-CHO dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 5 atomes de carbone.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane, chloroforme par exemple), en présence de NaBH(OCOCH₃)₃, à
20 une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente un radical phényle substitué par -NR₆R₇ représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical -COOalk peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I)
25 correspondant pour lequel R₂ représente un radical phényle substitué par un radical -NR₆R₇ représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé de formule Hal-COOalk

dans lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de chlore.

Cette réaction s'effectue généralement au sein de la pyridine, à une température voisine de 20°C.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-CO-NHalk$ ou $-CS-NHalk$ peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé de formule $Y=C=Nalk$
- 10 dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone et Y représente un atome de soufre ou d'oxygène.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à une température voisine de 20°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué
- 15 par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$ peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl avec un acide de formule $R_{15}R_{14}N-alk-COOH$ dans lequel alk représente un radical alkyle et R_{14} et R_{15} ont les
- 20 mêmes significations que dans la formule (I) suivi éventuellement d'une déprotection du produit pour lequel R_{14} est un radical tert-butoxycarbone pour obtenir les composés pour lesquels R_{14} est un atome d'hydrogène.

- Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane par exemple), à une température voisine de 20°C. La dépro-
- 25 tection s'effectue au moyen d'acide formique à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par

un radical -CO-alk dans lequel alk représente un radical méthyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₂ représente un radical phényle substitué par un radical -NR₆R, représentant un cycle 1-pipérazinyl avec l'anhydride acétique.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement en présence de pyridine, à une température voisine de 20°C.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères

mères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant
5 organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis- β -
10 oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont
15 donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neu-
20 rophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992), des infections bactériennes, virales et parasitaires.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux,
25 des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolai-

res, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention des désordres du transit intestinal, comme antibactériens, antiviraux et antiparasitaire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

15 Dans ce test, la CI_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 100 nM.

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

20 Dans ce test, la DE_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels

R représente une chaîne (A) ou (B) et R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical -COalk,

R_1 représente un radical méthyle ou éthyle,

R_2 représente soit un aromatique choisi parmi phényle et naphtyle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, $-COOR_5$, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, $-NR_6R_7$,
 5 $-CO-NH-NR_6R_7$, cyano, $-CONHR_9$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro, $-CO-NR_{16}R_{17}$, $-O-alkNR_{12}R_{13}$ ou alkylthioalkyle ou un hétéroaromatique choisi parmi isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques étant non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, $-COOR_5$, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, $-NR_6R_7$, $-CO-NH-NR_6R_7$, cyano, $-CONHR_9$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro ou alkylthioalkyle,

R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle ou naphtyle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_{10}R_{11}$,
 15 $-alk-NR_6R_7$, hydroxyalkyle, formyle, $-COOR_5$, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles thiazolyle ou thiényl, ces hétéroaromatiques étant non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, $-CONR_{10}R_{11}$, $-alk-NR_6R_7$, hydroxyalkyle ou $-COOR_5$.

R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

20 R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-COOalk$, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, $-alk-O-alk$, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$, oxo, hydroxyalkyle, $-alk-O-alk$, $-CO-NH_2$,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organiques.

Les composés de formule (I) particulièrement préférés sont ceux pour lesquels

R représente une chaîne (A) ou (B),

R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical -COalk,

R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

R₂ représente soit un aromatique choisi parmi

5 naphtyle,

phényle,

phényle substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, -COOR₅ (dans lequel R₅ représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par plusieurs halogènes), trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy,

10 -NR₆R₇ (dans lequel R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou pipérazinyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, dans lequel R₁₄ et R₁₅,

15 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle), -CO-NH-NR₆R₇ (R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pipéridyle, pipérazinyle ou pipérazyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle), cyano, -CONHR₉ (dans lequel R₉

20 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle choisi parmi pyrrolidinyle (éventuellement substitué par alkyle), tétrahydrofuryle, morpholinyle ou pyrrolyle), alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro, -CO-NR₁₆R₁₇, (dans lequel R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils

25 sont rattachés un cycle pipéridyle), -O-alkNR₁₂R₁₃ (dans lequel R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle morpholino) ou alkylthioalkyle,

soit un hétéroaromatique choisi parmi

isoquinolyle,

pyridyle,

quinolyle,

5 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle,

1,2,3,4-tétrahydroquinolyle,

thiényl, ou

thiényl substitué par un $-\text{COOR}_s$ (dans lequel R_s représente un radical alkyle) ou $-\text{CONHR}_s$, (dans lequel R_s représente un radical alkyle),

10 R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi

phényl ou

phényl substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle, formyle, $-\text{COOR}_s$ (dans lequel R_s est un radical alkyle), $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ (dans lequel R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un

15 atome d'hydrogène ou un radical alkyle), $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$, (dans lequel R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pipéridyle (éventuellement substitué par alkyle, oxo), pyrrolidinyle (éventuellement substitué par alkyle, hydroxyalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CO-NH}_2$), thiomorpholinyle, morpholinyle, pyrrolyle, 20 pipérazinyle éventuellement substitué par oxo, alkyle, hydroxyalkyle, $-\text{COOR}_s$ (dans lequel R_s est un radical alkyle),

soit un hétéroaromatique choisi parmi

thiazolyle ou

thiényle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organiques.

- 5 De préférence, lorsque R_2 est un radical phényle substitué, ce dernier est monosubstitué et, en particulier, en position 3 ou bien disubstitué et, en particulier, en positions 3,5; 2,5 ou 2,3.

De préférence, lorsque R_3 est un radical phényle substitué, ce dernier est monosubstitué et, en particulier, en position 4 ou disubstitué et, en particulier, en positions 2,4.

- 10 De préférence, lorsque R_4 est un radical phényle substitué, ce dernier est monosubstitué et, en particulier, en position 4 ou disubstitué et, en particulier, en positions 2,4.

Parmi les composés préférés, on peut citer les composés suivants :

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 15 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 20 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azéti-
5 dine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
lène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
(phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
20 (phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
(phényl)méthyl]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl) phényl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
10

(S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
20

(R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl} -
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-
10 fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{(RS)-(4-chlorophényl)} 4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}} -
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{{(R)-(4-chlorophényl)} 4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl} méthyl}}-
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{(S)-(4-chlorophényl)} 4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 5 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 10 (3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 20 (3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- 20 ester méthylique de l'acide 4-{{3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- 5 ester ter-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthylcarbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
- 10 N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,
- 15 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,
- 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,
- 20 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 5 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 10

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels.

Parmi ces composés sont particulièrement préférés les composés suivants :

- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

- 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine
- 20

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

Exemple 1

- A une solution de 1 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 10 cm³ de pyridine, refroidie à 5°C, on ajoute 0,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle. On agite 2 heures à 5°C puis on ajoute 1 g de 4-diméthylamino pyridine dans 10 cm³ de dichlorométhane à 5°C. La solution est agitée 15 heures à
- 5 température ambiante puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 80 cm³. Les fractions 17 à 20 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu
- 10 est cristallisé dans 10 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,14 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine fondant à 210°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,40 et 7,60 (9H, m, 9 CH arom.)].
- 15 Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1,4 cm³ de diisopropylamine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère d'argon, refroidie à 0°C, on ajoute 6,25 cm³ de n-butyl lithium 1,6N en solution dans l'hexane puis refroidie à -70°C. On ajoute ensuite un mélange de 1,7 g de benzyl méthyl sulfone dans 30 cm³ de tétrahydrofurane et maintient l'agitation 45 minutes à -70°C. On additionne 2,4 g de
- 20 1-benzhydryl azétidin-3-one puis agite 20 minutes en laissant le mélange revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, 30 cm³ d'eau et 20 cm³ d'acide chlorhydrique normal. Le précipité est filtré, lavé par 30 cm³
- 25 d'eau distillée, essoré et séché. On obtient 2 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol fondant à 260°C.

La 1-benzhydryl azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll. dans J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

Exemple 2

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 1,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,52 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et de 1,7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 17 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (98,5/1,5 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 5 et 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 2 cm³ de dichlorométhane et 20 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 180°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,35 (3H, s, PhCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (5H, m, 5CH arom.), 7,30 (5H, t, J=7Hz, 5CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,8 g de méthyl(3-méthylbenzyl)sulfone et de 3,6 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (98,5/1,5 en volumes) comme éluant, 2,6 g d'un solide. Celui-ci est repris par 25 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après filtration, essorage et séchage, on obtient 1,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol fondant à 170°C.

La méthyl(3-méthylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 30 cm³ d'eau, 30 cm³ d'acide acétique et 15 cm³ d'acide sulfurique 36N, on ajoute, à température ambiante, 10,5 g d'oxone[®] puis 2,6 g de méthyl(3-méthylbenzyl)sulfure et 30 cm³ d'éthanol. Le mélange est agité 48 heures à température ambiante puis repris par 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique

est lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,8 g de méthyl(3-méthylbenzyl)sulfone sous forme d'une gomme.

- Le méthyl(3-méthylbenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : à une
- 5 solution de 3,7 g de bromure de 3-méthylbenzyle dans 25 cm³ de diméthylformamide, on ajoute en maintenant la température inférieure à 30°C, 1,7 g de méthylthiolate de sodium. Le mélange est agité 2 heures à une température proche de 20°C puis repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa).
- 10 On obtient 2,6 g de méthyl(3-méthylbenzyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 3

- A une solution de 3,3 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 10 cm³ de pyridine, refroidie à 5°C, on ajoute 0,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyl. On agite 2 heures à 5°C puis on ajoute 1 g de 4-
- 15 diméthylamino pyridine dans 10 cm³ de dichlorométhane à 5°C. La solution est agitée 15 heures à température ambiante puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de
- 20 80 cm³. Les fractions 17 à 20 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 30 cm³ d'acétonitrile. On obtient 0,14 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 210°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,30 (3H, s, PhCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (4H, m, 4CH arom.), 7,30 (6H, t, J=7Hz, 6CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].
- 25

Le 1-benzhydryl-3-[(4-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple

1 à partir de 4 g de méthyl(4-méthylbenzyl)sulfone et 5,1 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 3 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl(RS)]azétidin-3-ol fondant à 226°C.

5 La méthyl(4-méthylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,5 g de méthyl(4-méthylbenzyl)sulfure et 12,3 g d'oxone^R, on obtient 3,5 g de méthyl(4-méthylbenzyl)sulfone sous forme d'un solide.

10 Le méthyl(4-méthylbenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5,6 g de bromure de 4-méthylbenzyle et 2,3 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,7 g de méthyl(4-méthylbenzyl)sulfure sous forme d'un solide.

Exemple 4

15 A une solution de 3,3 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl(RS)]azétidin-3-ol dans 50 cm³ de dichlorométhane, à température ambiante, on ajoute 0,7 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle puis 3,8 g de 4-diméthylaminopyridine. La solution est agitée 3 heures au reflux puis reprise par 2 fois 50 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une
20 pression de 0,5 bar d'azote par du dichlorométhane puis par un mélange dichlorométhane et éthanol (mélange 99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 17 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 50 cm³ d'éther éthylique. On obtient 2,6 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme de meringue [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en
25 ppm (300 MHz) : 2,30 (3H, s, PhCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,50 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,35 (10H, m, 10CH arom.), 7,45 (4H, m, 4CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,4 g de méthyl(2-méthylbenzyl)sulfone et 4,3 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 3,4 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol fondant à 218°C.

La méthyl(2-méthylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,5 g de méthyl(2-méthylbenzyl)sulfure et 16,2 g d'oxone[®], on obtient 3,4 g de méthyl(2-méthylbenzyl)sulfone sous forme d'un solide.

- 10 Le méthyl(2-méthylbenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5,6 g de bromure de 2-méthylbenzyle et 2,1 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,5 g de méthyl(2-méthylbenzyl)sulfure sous forme d'un solide.

Exemple 5

- 15 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 2,1 g de 1-benzhydryl-3-[(2-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,55 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 3 cm³ de dichlorométhane et 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,1 g de 1-benzhydryl-3-[(2-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 204°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K,
- 20 δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,60 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (7H, m, 7CH arom.), 7,55 (1H, d, J=7Hz, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4 g de (2-chlorobenzyl)méthylsulfone et 4,6 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré et séché. On obtient 2,4 g de 1-benzhydryl-3-[(2-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (2-chlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,4 g de (2-chlorobenzyl)méthylsulfure et 12 g d'oxone[®], on obtient 4 g de (2-chlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'une huile qui cristallise.

Le (2-chlorobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4 g de bromure de 2-chlorobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,4 g de (2-chlorobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 6

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 3 g de 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,79 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 2 à 5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,7 g de 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 205°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (8H, m, 8CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,1 g de (3-chlorobenzyl)méthylsulfone et 3,4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 3,4 g de 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophé-
5 nyl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (3-chlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,2 g de (3-chlorobenzyl)méthylsulfure et 12 g d'oxone[®], on obtient 3,2 g de (3-chlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

10 Le (3-chlorobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4 g de bromure de 3-chlorobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,2 g de 3-chlorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 7

15 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 3,3 g de 1-benzhydryl-3-[(4-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,87 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,6 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du
20 dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 8 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 3 cm³ et 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[(4-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 192°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm
25 (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,40 et 7,55 (8H, m, 8CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(4-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,8 g de (4-chlorobenzyl)méthylsulfone et 3,24 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient après cristallisation dans 80 cm³, 3,4 g de 1-benzhydryl-3-[(4-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (4-chlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,5 g de (4-chlorobenzyl)méthylsulfure et 12,3 g d'oxone[®], on obtient 3,5 g de (4-chlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide.

Exemple 8

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 3,1 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,75 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,1 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 2 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,8 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 204°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz): 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,85 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (6H, m, 6CH arom.), 7,70 (1H, s, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4 g de (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone et 4 g de 1-benzhy-

drylazétidin-3-one, on obtient 3,2 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5,3 g de
5 (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfure et 17 g d'oxone^R, on obtient 5 g de (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Le (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5 g de chlorure de 3,5-dichlorobenzyle et 2 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 5,3 g de
10 (3,5-dichlorobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 9

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,8 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu
15 est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 30 à 55 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 50 cm³
20 d'éther éthylique. On obtient 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 170°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,35 et 7,50 (5H, m, 5CH arom.), 7,65 (2H, m, 2CH arom.)].

25 Le 1-benzhydryl-3-[(3,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4,5 g de (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone et 4,3 g de

1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,3 g de
5 (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure et 13 g d'oxone^R, on obtient 4,7 g de (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Le (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,8 cm³ de chlorure de 3,4-dichlorobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,3 g de
10 (3,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 10

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,8 g de 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,4 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,8 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu
15 est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 2 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³
20 d'éther éthylique. On obtient 1,2 g de 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 202°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,70 (2H, m, NCH₂), 4,25 (2H, m, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,55 et 7,70 (3H, m, 3CH
25 arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de

l'exemple 1 à partir de 1,2 g de (2,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone et 1,2 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 1,8 g de 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (2,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : on
5 ajoute, à température ambiante, 1,9 g de méthanesulfinate de sodium à une solution de 2,7 g de chlorure de 2,5-dichlorobenzyle dans 30 cm³ d'éthanol. Le mélange est chauffé au reflux 5 heures, refroidi à température ambiante puis repris par 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium, séchée sur sulfate de ma-
10 gnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,2 g de (2,5-dichlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 9,1 g de 1-benzhydryl-3-[(2,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 2,2 cm³ de
15 chlorure de méthanesulfonyl et 7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 27 à 39 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le
20 solide obtenu est cristallisé dans 20 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(2,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 165°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,65 (2H, m, NCH₂), 4,25 (2H, m, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (6H, m, 6CH arom.), 7,80
25 (1H, s, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4,8 g de (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone et 4,7 g de

1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 9,1 g de 1-benzhydryl-3-[(2,4-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue brune.

La (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4 g de (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure et 13 g d'oxone^R, on obtient 4,8 g de (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 111°C.

Le (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,8 cm³ de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle et 1,5 g de méthylthiolate de sodium, on obtient 4 g de (2,4-dichlorobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 12

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 3 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,1 g de chlorure de méthanesulfonyle et 3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (98/2 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,6 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 201°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,60 (2H, m, NCH₂), 4,20 (2H, m, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (6H, m, 6CH arom.), 7,70 (1H, dd, J=8 et 2Hz, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,6 g de (2,3-dichlorobenzyl)méthylsulfone et 3,6 g de

1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 5,4 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidino-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La (2,3-dichlorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 3 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzyle et 2,4 g de méthanesulfinat de sodium, on obtient 3,6 g de (2,3-dichlorobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 13

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 2,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,72 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,9 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 2 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 210°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,30 (9H, m, 9CH arom.), 7,45 (5H, m, 5CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,6 g de 3-fluorobenzyl méthyl sulfone et 3,3 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 2,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

La 3-fluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,1 g de 3-fluorobenzyl mé-

thyl sulfure et 13 g d'oxone[®], on obtient 2,7 g de 3-fluorobenzyl méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le 3-fluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,6 cm³ de bromure de 3-fluorobenzyle et 1,6 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,1 g de 3-fluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 14

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,3 g de 1-benzhydryl-3-[(2-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,5 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 28 à 58 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 100 cm³ d'éther éthylique. On obtient 2,3 g de 1-benzhydryl-3-[(2-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 188°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,65 (2H, m, NCH₂), 4,20 (2H, m, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (6H, m, 6CH arom.), 7,50 (6H, m, 6CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,4 g de 2-fluorobenzyl méthyl sulfone et 4,2 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,3 g de 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La 2-fluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3 g de 2-fluorobenzyl méthyl

sulfure et 13 g d'oxone^R, on obtient 3,6 g de 3-fluorobenzyl méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le 2-fluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,4 cm³ de bromure de
5 2-fluorobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3 g de 2-fluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 15

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1 g de 1-benzhydryl-3-[(4-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,3 cm³ de chlorure
10 de méthanesulfonyle et 0,9 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions
20 à 35 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 50 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,4 g de 1-benzhydryl-3-[(4-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 186°C [Spectre
15 RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, m, NCH₂), 4,20 (2H, m, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,15 et 7,35 (8H, m, 8CH arom.), 7,45 (6H, m, 6CH arom.)].

20 Le 1-benzhydryl-3-[(4-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,8 g de 4-fluorobenzyl méthyl sulfone et 3,6 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 1 g de 1-benzhydryl-3-[(4-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

25 La 4-fluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3 g de 4-fluorobenzyl méthyl

sulfure et 13 g d'oxone^R, on obtient 3 g de 4-fluorobenzyl méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C.

Le 4-fluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,5 cm³ de chlorure de 4-fluorobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3 g de 4-fluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 16

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 3,8 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 4,2 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,8 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 172°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,85 (2H, m, NCH₂), 4,20 (2H, m, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,40 (9H,m, 9CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,2 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone et 3,7 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 3,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,2 g de

3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure et 16 g d'oxone[®], on obtient 3,3 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5 g de bromure de 3,5-difluorobenzyle et 2 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,9 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 17

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 5,2 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 2,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 7,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et méthanol (98/2 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 65 à 87 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 75 cm³ d'éther éthylique. On obtient 2,5 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 208°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400 MHz) : 3,05 (3H, s, SCH₃), 3,70 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,15 et 7,55 (13H, m, 13CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(2,3-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4 g de (2,3-difluorobenzyl)méthylsulfone et 4,8 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 5,5 g de 1-benzhydryl-3-[(2,3-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide beige.

La (2,3-difluorobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 4,1 g de bromure de

2,3-difluorobenzyle et 4,1 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 4 g de (2,3-difluorobenzyl)méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 18

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 5,2 g de 1-benzhydryl-
5 3-[(2,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 2,3 cm³ de
chlorure de méthanesulfonyle et 7,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu
est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-
0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un
mélange dichlorométhane et méthanol (98/2 en volumes) comme éluant et en
10 recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 73 à 90 sont réunies et concentrées à
sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 75 cm³
d'éther éthylique. On obtient 2,6 g de 1-benzhydryl-3-[(2,5-difluorophé-
nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 176°C.

Le 1-benzhydryl-3-[(2,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol
15 peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de
l'exemple 1 à partir de 4 g de (2,5-difluorobenzyl)méthyl sulfone et 4,8 g de
1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 5,9 g de 1-benzhydryl-3-[(2,5-difluorophé-
nyl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc crème.

La (2,5-difluorobenzyl)méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en
20 opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 4,1 g de bromure de
2,5-difluorobenzyle et 4,1 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 4,8 g de (2,5-
difluorobenzyl)méthyl sulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 95°C.

Exemple 19

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 7,7 g de 1-benzhydryl-
25 3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,8 cm³ de chlo-
rure de méthanesulfonyle et 5,8 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est
purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-

0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (99,5/0,5 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 17 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est
5 cristallisé dans un mélange de 5 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'éther éthylique. On obtient 3,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 200°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,35 et 7,55 (6H, m, 6CH arom.), 7,65 (2H, m, 2CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 8 g de 3-bromobenzyl méthyl sulfone et 7,6 g de 1-benzhydryl azétidin-
15 3-one, on obtient 8 g de 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La 3-bromobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 9 g de 3-bromobenzyl méthyl sulfure et 27 g d'oxone[®], on obtient 8,2 g de 3-bromobenzyl méthyl sulfone sous
20 forme d'un solide blanc.

Le 3-bromobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 10 g de bromure de 3-bromobenzyle et 3,1 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 9 g de 3-bromobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

25 Exemple 20

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,3 cm³ de chlorure

de méthanesulfonyle et 1,4 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (99,7/0,3 en volumes) comme
5 éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 16 à 24 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 1,5 cm³ de dichlorométhane et 25 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 198°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,30 (7H, m, 7CH arom.), 7,45 (5H, m, 5CH arom.), 7,80 (2H, m, 2CH arom.)].
10

Le 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,7 g de 3-iodobenzyl méthyl sulfone et 3 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.
15

La 3-iodobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,6 g de 3-iodobenzyl méthyl sulfure et 10,3 g d'oxone[®], on obtient 3,7 g de 3-iodobenzyl méthyl sulfone sous
20 forme d'un solide blanc.

Le 3-iodobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5 g de bromure de 3-iodobenzyle et 1,3 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4 g de 3-iodobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile.

25 Exemple 21

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 2,4 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,6 cm³

de chlorure de méthanesulfonyle et 2,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (99,7/0,3 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 2 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,7 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine fondant à 162°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,15 et 7,40 (6H, m, 6CH arom.), entre 7,45 et 7,55 (7H, m, 7CH arom.), 7,60 (1H, t, J=7Hz, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,4 g de méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfone et 2,2 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 2,4 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 2,6 g de méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfure et 7,2 g d'oxone[®], on obtient 2,4 g de méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3 g de bromure de 3-trifluorométhoxybenzyle et 1 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,3 g de méthyl(3-trifluorométhoxybenzyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 22

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,1 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 4,2 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 2 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,2 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine fondant à 178°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,15 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,60 et 7,80 (4H, m, 4CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,4 g de méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfone et 3,4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,2 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,3 g de méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfure et 10 g d'oxone[®], on obtient 3,4 g de méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,9 g de bromure de 3-trifluorométhylbenzyle et 1,4 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,3 g de méthyl(3-trifluorométhylbenzyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 23

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 2,7 g de 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,6 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,4 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 10 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1 g de 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 192°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,85 (2H, s, NCH₂), 4,15 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,40 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 8,05 (2H, s, 2CH arom.), 8,15 (1H, s, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,1 g de méthyl[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]sulfone et 2,4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one on obtient 2,8 g de 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La méthyl[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 3 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et 2 g de méthanesulfinat de sodium, on obtient 3,1 g de méthyl [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]sulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 132°C.

Exemple 24

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 10,7 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 2,2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est

purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 40 à 58 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide
5 obtenu est cristallisé dans 50 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 209°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,88 (2H, s, NCH₂), 4,22 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,22 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,33 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,68 (2H, s,
10 2CH arom.), 7,95 (1H, s, CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 6,2 g de (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfone et 4,5 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 10,7 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.
15

La (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5,8 g de (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfure et 13 g d'oxone[®], on obtient 6,2 g de (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

20 Le (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 6,6 g de bromure de 3,5-dibromobenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 5,8 g de (3,5-dibromobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 25

25 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,2 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-nitrophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié

par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) comme éluants en recueillant des fractions de 400 cm³. Les fractions 17 à 33 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est recristallisé dans 15 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-nitrophényl)méthylène]azétidine fondant à 184°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,85 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,75 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,85 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 8,25 (2H, m, 2CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-nitrophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,9 g de méthyl (3-nitrobenzyl)sulfone et 4,2 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,2 g de 1-benzhydryl 3-[(méthylsulfonyl)(3-nitrophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.

La méthyl(3-nitrobenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 18,1 g de méthyl(3-nitrobenzyl)sulfure et 68 g d'oxone[®], on obtient 13,9 g de méthyl (3-nitrobenzyl)sulfone sous forme d'une meringue.

Le méthyl(3-nitrobenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 17,2 g de chlorure de 3-nitrobenzyle et 7,7 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 18,2 g de méthyl(3-nitrobenzyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 26

Un mélange de 0,34 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-nitrophényl)méthylène]azétidine, 16 cm³ d'acide chlorhydrique 1N dans 8 cm³ d'éthanol et

16 cm³ de tétrahydrofurane est chauffé au reflux. On ajoute 0,17 g de fer en poudre et maintient le reflux durant 3 heures. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante, l'insoluble est filtré. La solution est reprise par 10 cm³ de soude 1N et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est
5 extraite par 3 fois 40 cm³ de dichlorométhane, les extraits sont réunis, séchés sur du sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa). Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) comme éluant en recueillant des fractions de
10 20 cm³. Les fractions 13 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 15 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,17 g de 3-[(3-aminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-benzhydrylazétidine fondant à 197°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 5,25
15 (2H, s, NH₂), 6,55 (3H, m, 3CH arom.), 7,05 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Exemple 27

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,2 g de 1-benzhydryl-
20 3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,3 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et acétate d'éthyle (99,5/0,5 en
25 volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. La fraction 18 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est précipité dans 5 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,13 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide meringué [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz): 2,95 (3H, s, SCH₃),

3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,60 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,70 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 8,00 (2H, m, 2CH arom.).

Le 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azéti-
5 din-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3 g de (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfone et 3,6 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange di-
10 chlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) comme éluants, 1,2 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.

La (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière sui-
vante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,3 g de
15 (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfure et 13,4 g d'oxone[®], on obtient 3,4 g de (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Le (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière sui-
vante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5 g de bromure
de 3-méthoxycarbonylbenzyle et 1,7 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,3 g
20 de (3-méthoxycarbonylbenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 28

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 6,2 g de 1-benzhydryl-
3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,6 cm³ de chlorure
de méthanesulfonyle et 6,8 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié
25 par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et acétate d'éthyle (99,5/0,5 en

- volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 10 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange de 5 cm³ de dichlorométhane et 70 cm³ d'éther éthylique. On obtient 2,9 g de 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 152°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,65 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,75 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,90 (2H, m, 2CH arom.)].
- 5
- 10 Le 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,9 g de (3-cyanobenzyl)méthylsulfone et 4,7 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 6,2 g de 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.
- 15 La (3-cyanobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 6,7 g de (3-cyanobenzyl)méthylsulfure et 27,6 g d'oxone^R, on obtient 3,9 g de (3-cyanobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.
- 20 Le (3-cyanobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 8 g de bromure de 3-cyanobenzyle et 3,1 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 6,8 g de (3-cyanobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 29

- On agite à température ambiante pendant 15 heures un mélange de 3 g de chlorhydrate de 1-benzhydryl-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, 1,3 g de pentafluorophénol, 1,4 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 30 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est repris par 100
- 25

cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée avec du chlorure de sodium et 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et méthanol (99,4/0,6 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 13 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 10 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pentafluorophénoxy-carbonylphényl)méthylène]azétidine fondant à 182°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,85 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,70 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 8,20 (2H, m, 2CH arom.)].

Le chlorhydrate de 1-benzhydryl-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé de la manière suivante : on chauffe à 45°C pendant 7 jours un mélange de 10 g de 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 40 cm³ d'acide acétique et 40 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18). Le milieu réactionnel est refroidi dans un bain d'eau glacée et le précipité formé est filtré sur verre fritté. Le solide est lavé par 20 cm³ d'un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique concentré (50-50 en volumes) puis par 3 fois 20 cm³ d'eau et finalement par 20 cm³ d'éthanol. Le solide blanc obtenu est sous pression réduite (2,7 kPa) à 45°C et l'on obtient 2,5 g de chlorhydrate de 1-benzhydryl-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc.

Exemple 30

On agite pendant 4 heures à température ambiante une solution de 0,65 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pentafluorophénoxy-carbonylphényl)méthylène]azétidine dans 25 cm³ d'éthanol ammoniacal 6,2N. Le mélange est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) puis le résidu est purifié par chromatographie sur co-

lonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) puis un mélange dichlorométhane et éthanol (98/2 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 18 à 30 sont
5 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,2 g de 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 140°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,25 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), entre 7,45 et 7,65 (7H, m, 6CH
10 arom. et ½ CONH₂), 7,95 (2H, m, 2CH arom.), 8,10 (1H, s, ½ CONH₂).

Exemple 31

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,8 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après
15 cristallisation dans 150 cm³ d'acétonitrile 2,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 179°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,75 (3H, s, OCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,00 (3H, m, 3 CH arom.), entre 7,20 et 7,12 (11H, m, 10H Phenyles et 1 CH arom.)].

20 Le 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,4 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfone et 4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

25 La (3-méthoxybenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,4 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfure et 13 g d'oxone[®], on obtient 4 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 71°C.

Le (3-méthoxybenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,1 g de bromure de 3-méthoxybenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,4 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

5 Exemple 32

On ajoute, sous agitation, 10 cm³ d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane à une solution de 1,3 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 100 cm³ de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est
10 repris par 100 cm³ d'eau glacée. La phase organique est lavée par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est précipité dans 150 cm³ d'éther d'isopropyle puis dissous dans 50 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium
15 et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est précipité dans 80 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,36 g de 1-benzhydryl-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine d'un solide fondant à 248°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 6,85 (3H, m, 3 CH arom.), 7,25 (3H, m, 3 CH arom.), 7,35 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.),
20 9,50 (1H, s, OH)].

Exemple 33

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 32 à partir de 1,4 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, de 10 cm³
25 d'une solution 1M de tribromure de bore et 100 cm³ dichlorométhane, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,5 cm, hauteur 24 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) comme éluants et en

- recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 21 à 37 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(4-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 211°C [Spectre RMN dans
- 5 DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,90 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 6,80 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), entre 7,10 et 7,35 (8H, m, 8CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 9,80 (1H, s, OH)].

- Le 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à
- 10 partir de 3,5 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,9 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,9 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans 100 cm³ d'acétonitrile. On obtient 1 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 181°C.

- 15 Le 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,5 g de (4-méthoxybenzyl)méthylsulfone et 4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 3,6 g de 1-benzhydryl-3-[(4-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

- 20 La (4-méthoxybenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,4 g de (4-méthoxybenzyl)méthylsulfure et 13 g d'oxone[®], on obtient 3,5 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 113°C.

- Le (4-méthoxybenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en
- 25 opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 3,1 g de chlorure de 4-méthoxybenzyle et 1,5 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 3,4 g de (4-méthoxybenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 34

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 32 à partir de 1,4 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, de 10 cm³ d'une solution 1M de tribromure de bore et 100 cm³ dichlorométhane, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 15 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,7 g de 1-benzhydryl-3-[(2-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 196°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,60 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 6,85 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 6,90 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,20 (4H, m, 4CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 9,90 (1H, s, OH)].
- Le 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,2 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 3,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 23 à 54 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 40 cm³ d'éther éthylique. On obtient 1,9 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 204°C.

Le 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4 g de (2-méthoxybenzyl)méthylsulfone et 4,5 g de 1-ben-

zhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,3 g de 1-benzhydryl-3-[(2-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue brune.

La (2-méthoxybenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 3,1 g de chlorure de 2-méthoxybenzyle et 4,1 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 4 g de (2-méthoxybenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 35

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 2,1 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,5 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 2,2 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 20 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-2-yl)méthylène]azétidine fondant à 178°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (4H, m, 4CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,52 (3H, m, 3CH arom.), 7,90 (4H, m, 4CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,5 g de méthyl(napht-2-ylméthyl) sulfone et 3,8 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 2,2 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc fondant à 196°C.

La méthyl(napht-2-ylméthyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,2 g de méthyl(napht-2-

ylméthyl)sulfure et 13,7 g d'oxone[®], on obtient 3,6 g de méthyl(napht-2-ylméthyl)sulfone sous forme d'un solide crème.

Le méthyl(napht-2-ylméthyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 5 g de 2-bromométhyl
5 naphtalène et 1,8 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,2 g de méthyl(napht-2-ylméthyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 36

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 4,3 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,1 cm³ de chlorure de
10 méthanesulfonyle et 4,6 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est
15 cristallisé dans 30 cm³ d'éther éthylique. On obtient 2,5 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)méthylène]azétidine fondant à 196°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,35 et 3,50 (1H chacun, dd, J=16 et 3Hz, NCH₂), 4,35 (2H, m, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,70 (14H, m, 14CH arom.), 8,00 (3H, m, 3CH arom.)].

20 Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 4,1 g de méthyl(napht-1-ylméthyl)sulfone et 4,4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 4,3 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(1-naphtyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide.

25 La méthyl(napht-1-ylméthyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4,3 g de méthyl(napht-1-

ylméthyl)sulfure et 13,9 g d'oxone[®], on obtient 4,1 g de méthyl(napht-1-ylméthyl)sulfone sous forme d'un solide blanc.

Le méthyl(napht-1-ylméthyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 4 g de chlorure de 1-chlorométhyl naphtalène et 1,8 g de méthyl thiolate de sodium, on obtient 4,5 g de méthyl(napht-1-ylméthyl)sulfure sous forme d'une huile.

Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,15 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,6 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et méthanol (98/2 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 8 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 8 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,36 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinophényl)méthylène]azétidine fondant à 153°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 1,95 (4H, m, 2 CH₂), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,20 (4H, m, 2 NCH₂), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 6,60 (3H, m, 3CH arom.), 7,20 (3H, m, 3CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,77 g de 3-pyrrolidinobenzyl méthyl sulfone et 0,76 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinophényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide.

La méthyl(3-pyrrolidinobenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 1 g de méthyl(3-pyrrolidinobenzyl)sulfure et 3,3 g d'oxone^R, on obtient 0,8 g de méthyl(3-pyrrolidinobenzyl)sulfone sous forme d'un solide.

- 5 Le méthyl(3-pyrrolidinobenzyl)sulfure peut être préparé de la manière suivante : on chauffe à reflux, sous un courant d'azote, pendant 3 heures un mélange de 2g de (3-iodobenzyl)méthylsulfure, 1,3 cm³ de pyrrolidine, 1,1 g de tertibutylate de sodium, 0,28 g de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocényl palladium, 0,63 g de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène et 60 cm³ de tétrahydrofuranne. Le milieu
- 10 réactionnel est refroidi à température ambiante et filtré sur verre fritté. Le précipité est lavé par 20 cm³ de tétrahydrofuranne et 10 cm³ de dichlorométhane puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'acide chlorhydrique 3N. La phase aqueuse est décantée, neutralisée (pH=7-8) par 35 cm³ de soude 3N et reprise par 50 cm³ d'acétate d'éthyle.
- 15 La phase organique est extraite; 4g de silice sont ajoutés puis le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,5 kPa). La poudre obtenue est éluée sur verre fritté contenant 20 g de silice par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,2 g de méthyl(3-pyrrolidinobenzyl)sulfure sous forme d'huile.
- 20 Le chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocényl palladium peut être préparé selon Hayashi T. et coll., J. Am. Chem. Soc., 106, 158 (1984).

Exemple 38

Méthode 1

- A une solution de 2,94 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 250 cm³ de dichlorométhane à
- 25 22°C, on ajoute 0,65 cm³ de chlorure de méthanesulfonyl puis, par petites portions en 15 minutes, 2,42 g de 4-diméthylamino pyridine; la solution orange est agitée

2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 150 cm³ d'eau distillée et une fois avec 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions 15 à 36 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,86 g d'une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther isopropylique pour obtenir un solide fondant à 190°C. Une recrystallisation dans 145 cm³ d'éthanol conduit à 1,08 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 206°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,87 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Méthode 2

A une solution de 2,2 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine dans 25 cm³ de dioxane à température ambiante, on ajoute 0,80 g de soude broyée. Après 16 heures à température ambiante, on ajoute 50 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique relavée avec 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther d'isopropyle pour obtenir 0,85 g d'un solide fondant à 190°C. Une recrystallisation dans 20 cm³ d'éthanol conduit à 0,70 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 205°C.

Exemple 39

A une solution de 6,8 g de bis(4-chlorophényl)bromométhane dans 300 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 6,75 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 2,97 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux, refroidi à température
5 ambiante, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,5 cm, hauteur 22 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 11 à 48 sont réunies puis concentrées à sec
10 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,00 (s : 3H); 2,94 (s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,48 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,80 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,54 (s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,50 (t large, J = 9 Hz : 1H)].

15 Le bis(4-chlorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol dans
20 160 cm³ de dioxane on ajoute 160 cm³ d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 320 cm³ d'éthanol, chauffé 1 heure au reflux et refroidi dans un bain d'eau glacée. Le solide apparu est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché à 40°C sous pression réduite
25 (2,7 kPa). On obtient 29,85 g de cristaux blancs dont la température de fusion est supérieure à 260°C.

Le 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 60,18 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans

1000 cm³ de dichlorométhane on ajoute à 5°C une solution de 14,0 cm³ de chloroformiate de vinyle dans 35 cm³ de dichlorométhane. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie
5 0,04-0,06 mm, diamètre 11 cm, hauteur 32 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (3/7 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 1000 cm³. Les fractions 8 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol
10 sous forme de cristaux blancs fondants à 195°C.

Exemple 40

A une solution de 4,77 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 70 cm³ de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon, on ajoute à -70°C, 14 cm³ d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane. Après 1 heure à -70°C, une solution de 6,8 g de
15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm³ de tétrahydrofurane est additionnée puis, 1 heure après, une solution de 2,34 cm³ de chlorure d'acétyle dans 20 cm³ de tétrahydrofurane et la température du mélange réactionnel est élevée à 20°C pendant 1 heure. On ajoute 50 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'une solu-
20 tion saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,4 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonylméthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une huile jaune [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,79 (s : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 10H)].
25

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire suivant : à une solution de 5,0 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 73 cm³ de dichlorométhane refroidie à -78°C, on additionne une solution de 8,1 cm³ de diméthylsulfoxyde dans 17,6 cm³ de dichlorométhane. Après 0,5 heure à -78°C, on coule
30 une solution de 16,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dissous dans

50 cm³ de dichlorométhane. Après 5 heures à -78°C, 26,6 cm³ de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 16 heures, le mélange réactionnel est lavé par 4 fois 200 cm³ d'eau puis par 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu
5 est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 15 à 25 sont réunies puis concentrées
10 à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one sous forme de cristaux jaunes pâle fondants à 111°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., (1994), 271 en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm³
15 d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Exemple 41

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,72 g
20 de 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,0 cm, hauteur 16,5 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, on obtient 0,10 g
25 d'une meringue blanche. Après cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane on obtient 60 mg de 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide fondant à 180°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,00 (3H,s,

SCH₃), 3,70 (6H,s, 2 OCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,15 (2H, s, NCH₂), 4,58 (1H, s, NCH), 6,85 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.)].

Le 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 39 à partir de 1,2 g de bis(4-méthoxyphényl)bromométhane et 1,2 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 18 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³, les fractions 9 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,55 g de 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol .

Le bis(4-méthoxyphényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Exemple 42

En opérant selon l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,47 g de 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 18,5 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 35 cm³, on obtient 0,30 g d'un solide blanc. Après cristallisation dans de l'oxyde de diisopropyle on obtient 0,20 g de 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'aiguilles blanches fondant à 200°C.

Le 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant comme à

l'exemple 39 à partir de 0,7 g de bis(4-méthylphényl)bromométhane et 0,8 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,0 cm, hauteur 19 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, les fractions 35 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,47 g de 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol.

Le bis(4-méthylphényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Exemple 43

En opérant selon l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 1,42 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, mélange des deux diastéréoisomères, et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,0 cm, hauteur 21 m), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, on obtient 0,10 g d'un solide blanc. Après cristallisation dans de l'oxyde de diisopropyle on obtient 50 mg de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,23 (6H,s, 2 PhCH₃), 3,00 (3H,s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,12 (2H, s, NCH₂), 4,58 (1H, s, NCH), 7,08 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,25 (5H, m, 5CH arom.)].

Le mélange de diastéréoisomères 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 39 à partir de 2,52 g (RS)-bromo(4-méthoxyphényl)(phényl)méthane et 2,85 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophé-

nyl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 19 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³, les
5 fractions 11 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,16 g du mélange de diastéréoisomères 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol.

Le (RS)-bromo(4-méthoxyphényl)(phényl)méthane peut être préparé selon le mode
10 opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Exemple 44

En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,47 g de 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie
15 0,04-0,06 mm, diamètre 4,2 cm, hauteur 14 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 25 cm³, on obtient 0,28 g de 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300
20 MHz) : 3,05 (3H,s, SCH₃), 3,95 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,90 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,32 (5H, m, 5CH arom.), 7,60 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Le 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant
25 comme à l'exemple 39 à partir de 1,59 g de bis(4-trifluorométhoxyphényl)bromométhane et 1,2 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 17 cm), sous

une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³, les fractions 15 à 23 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,49 g de 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le bis(4-trifluorométhoxyphényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933), en partant de 1,39 g de bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthanol, 3 cm³ d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique et 0,6 cm³ de bromure d'acétylène. On obtient 1,59g de bis(4-trifluorométhoxyphényl)bromométhane sous la forme d'une huile marron.

Le bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthanol est préparé selon PAVIA M.R. et coll., J. Med. Chem., 4238 (1992).

Exemple 45

En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,25 g de 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 14 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 20 cm³, on obtient 0,12 g de 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,05 (3H,s, SCH₃), 3,95 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,90 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,32 (5H, m, 5CH arom.), 7,60 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Le 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant comme à l'exemple 39 à partir de 1,46 g de bis(4-trifluorométhylphé-

nyl)bromométhane et 1,2 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 17 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane
5 (30/70 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³, les fractions 9 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,25 g de 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol .

Le bis(4-trifluorométhylphényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933), en partant de
10 2,5 g de bis(4-trifluorométhylphényl)méthanol, 6 cm³ d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique et 1,2 cm³ de bromure d'acétyle. On obtient 2,9 g de bis(4-trifluorométhylphényl)bromométhane sous la forme d'une huile marron.

Le bis(4-trifluorométhylphényl)méthanol est préparé selon PAVIA M.R. et coll., J.
15 Med. Chem., 4238 (1992).

Exemple 46

En opérant selon l'exemple 38 (méthode 2), à partir de 3,16 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine et 0,96 g de soude broyée, on obtient, après 16 heures à température
20 ambiante, une meringue jaune qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 14 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³. On obtient ainsi 1,49 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'une meringue blanche [Spectre RMN
25 dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,05 (3H, s, SCH₃), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,30 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,40 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,50 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 8,10 (2H, s, 2CH arom.), 8,20 (1H, s, CH arom.)].

Le 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidine peut être obtenu de manière suivante : en opérant comme à l'exemple 40 à partir de 2,0 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone, 4,1 cm³ d'une solution 1,6N de nbutyllithium dans l'hexane, 2,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 0,77 cm³ de chlorure d'acétyle dans 20 cm³ de diisopropyl oxyde anhydre, on obtient, après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 16 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³, 3,56 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidine sous forme d'une meringue blanche.

La [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone est préparée de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 10 à partir de 1,8 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et 1,22 g de méthanesulfinat de sodium, on obtient 1,86 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 47

En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,27 g du mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl-(RS)]-3-[[3,5-difluorophényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 7,5 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 20 cm³, on obtient 0,10 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-difluorophényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,02 (3H,s, SCH₃), 3,82 (1H, dd, J=3 et 16Hz, NCHH), 4,04 (1H, dd, J=3 et 16Hz, NCHH), 4,10 (1H, dd, J=3 et 16Hz, NCHH), 4,35 (1H, dd, J=3 et 16Hz,

NCHH), 5,12 (1H, s, NCH), 7,18 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,32 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,38 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,45 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,48 (1H, dd, J=2 et 7Hz, CH arom.), 7,58 (1H, d, J=2Hz, CH arom.), 7,80 (1H, d, J=7Hz, CH arom.)].

- 5 Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 39 à partir de 0,56 g de (RS)-bromo(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthane et 0,50 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol
- 10 après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,0 cm, hauteur 13 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, les fractions 9 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,27 g du mélange des deux diastéréoisomères
- 15 1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol.

Le (RS)-bromo(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933) en partant de 4,05 g de (RS)-(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthanol, 10 cm³

20 d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique et 2,1 cm³ de bromure d'acétyle. On obtient 4,6 g de (RS)-bromo(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthane sous la forme d'une huile verdâtre.

Le (RS)-(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthanol est préparé selon PAVIA M.R. et coll., J. Med. Chem., 4238 (1992).

25 Exemple 48

A une solution de 18,9 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 80 cm³ de

tétrahydrofuranne, on ajoute 75,6 cm³ d'acide chlorhydrique 5N. Après 3 heures à température ambiante, le mélange est repris par du dichlorométhane et l'eau distillée puis amené à pH 14 par ajout de soude 30% et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 100 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,06 (3H, s, SCH₃), 3,95 (2H, m, NCH₂), 4,26 (2H, m, NCH₂), 4,91 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,36 (1H, t, J=8 Hz, 1CH arom.), 7,40 et 7,52 (4H, 2d, J=7,5Hz, 4CH arom.), 7,70 et 7,88 (4H, 2d, J=7,5Hz, 4CH arom.), 9,97(1H, s, CH aldéhydique)].

La 1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé selon la méthode suivante : à une solution de 34,45 g du mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine dans 400 cm³ de tétrahydrofuranne sous argon à 0°C, on ajoute goutte à goutte 13,0 cm³ de 1,8-diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène et après traitement habituel et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 10,2 cm, hauteur 23 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 250 cm³, on obtient 16,6 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc.

Le mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 40, à partir de 11,6 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 35,1 cm³ d'une solution

1,6N de n butyllithium dans l'hexane, 19,3 g de 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one et 8,8 cm³ de chlorure d'acétyle dans 500 cm³ de tétrahydrofuranne, on obtient 37,8 g du mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}-3-
5 [(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une meringue blanche.

La 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 28,32 g de 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol dans 200 cm³ de
10 diméthylsulfoxyde, on ajoute à température ambiante 46 cm³ de triéthylamine puis on additionne goutte à goutte une solution de 34 g du complexe trioxyde de soufre-pyridine dans 100 cm³ diméthylsulfoxyde. Après 0,25 heure à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 400 cm³ d'eau puis par 400 cm³ d'une solution saturée de chlorure de
15 sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à
20 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,4 g de 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) en partant de 35,0 g de {{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}amine, 8,3 g d'épibromhydrine, 5,1 g
25 d'hydrogénocarbonate de sodium et 400 cm³ d'éthanol. On isole 30,3 g de 1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de {(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973) à partir de 67,2 g de 4-(1,3-dioxolan-2-yl)benzonitrile, 88,2 g de 1-bromo-4-chlorobenzène, 11 g de magnésium et 600 cm³ d'éther éthylique. On obtient 42,3 g de {(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}amine sous forme d'une huile jaune.

Exemple 49

A une solution de 0,50 g de (RS)-1-{(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 15 cm³ de méthanol à 0°C, on ajoute 0,020 g de borohydrure de sodium. Après 1 heure à 0°C, 40 cm³ d'eau sont additionnées et le produit extrait avec 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée 2 fois avec 40 cm³ d'eau puis 40 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 14 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 20 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g de (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,02 (3H,s, SCH₃), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,42 (2H, d, J=5Hz, OCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 5,10 (1H, t, J=5Hz, OH), entre 7,10 et 7,50 (11H, m, 11CH arom.)].

Exemple 50

A une solution de 0,10 g de pyrrolidine dans 20 cm³ de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,75 g de (RS)-1-{(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine puis 0,68 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 20 heures à température ambiante, on additionne 2 cm³ de soude 1N, le

produit est extrait avec 100 cm³ de dichlorométhane, la phase organique est lavée 2 fois avec 50 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,1 cm, hauteur 13 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec de l'acétate comme éluant et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 10 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,39 g de (RS)-1-((4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,65 (4H, m, 2CH₂), 2,40 (4H, m, 2NCH₂), 3,02 (3H, s, SCH₃), 3,50 (2H, s, NCH₂Ph), 3,85 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,15 et 7,40 (9H, m, 9CH arom.), 7,48 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.)].

Exemple 51

En opérant comme à l'exemple 50 à partir de 0,93 cm³ d'une solution de diméthylamine 2M dans le méthanol, 30 cm³ de 1,2-dichloroéthane, 0,75 g de (RS)-1-((4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine puis 0,9 g de triacétoxyborohydrure de sodium on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 17,5 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, 0,46 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(4-diméthylaminométhyl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,12 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,02 (3H, s, SCH₃), 3,32 (2H, s, NCH₂Ph), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,18 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,22 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,35 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,39 (4H, m, 4CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Exemple 52

On agite une solution de 0,5 g de (RS)-1-((4-carboxyphényl)(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ de dichlorométhane à 0°C, avec 0,5 cm³ d'une solution (2M) de diméthylamine dans l'éthanol. On additionne ensuite 13 mg d'hydroxybenzotriazole, 0,2 g de chlorhydrate de 1,3-diméthylaminopropyl 3-éthyl carbodiimide et 0,18 cm³ de diisopropyléthylamine. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé 2 fois avec 80 cm³ d'eau puis 80 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,1 cm, hauteur 13 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange dichlorométhane/acétonitrile/méthanol (98/1/1 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 13 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,16 g d'un solide crème qui, après reprise par de l'éther isopropylique et séchage, conduit à 0,11 g de (RS)-1-((4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,85 (3H, s large, NCH₃), 2,95 (3H, s large, NCH₃), 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,35 (4H, m, 4CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

Le (RS)-1-((4-carboxyphényl)(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de (RS)-1-((4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ d'acétone à 0°C, on ajoute 1,0 cm³ du réactif de Jones. Après 5 heures, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau distillée, le produit est extrait avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée 2 fois avec 50 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'une solution saturée de

chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane, filtré et séché. On obtient 0,50 g de (RS)-1-{(4-carboxyphényl)(4-chlorophényl)méthyl-(RS)}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc.

Exemple 53

On opère comme à l'exemple 52, à partir de 1 g de (RS)-1-{(4-carboxyphényl)(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, 0,38 g de chlorhydrate de 1,3-diméthylaminopropyl 3-éthyl carbodiimide, 22 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, de 30 cm³ de dichlorométhane, et 0,83 cm³ d'une solution 2M d'éthylamine dans le THF, en chromatographiant sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,1 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (45/55 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 22 à 32 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g de (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,07 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,35 (2H, m, NCH₂), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,35 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,48 (4H, m, 4CH arom.), 7,74 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 8,37 (1H, t, CONH)].

Exemple 54

On opère selon l'exemple 52, à partir de 1 g de (RS)-1-{(4-carboxyphényl)(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, 0,38 g de chlorhydrate de 1,3-diméthylaminopropyl 3-éthyl carbodiimide, 22 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, de 40 cm³ de dichlorométhane et 0,24 cm³ d'une

solution 7N d'ammoniaque dans le méthanol et en chromatographiant sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,1 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (60/40 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 38 à 48 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g d'un solide qui, après reprise par de l'éther isopropylique et séchage, conduit à 0,22 g de (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azé-tidine sous forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,82 (1H, s, NCH), 7,17 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,38 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,50 (5H, m, 4CH arom. et ½ CONH₂), 7,80 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,90 (1H, s, ½ CONH₂)].

Exemple 55

On opère selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,35 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,5 g de 4-diméthylaminopyridine. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99,5/0,5 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide est cristallisé dans 15 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 200°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,35 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (6H, m, 6CH arom.), 7,67 (1H, s, CH arom.)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode

opératoire de l'exemple 39 à partir de 4 g de bis(4-chlorophényl)bromométhane et 3 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 15 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.

- 10 Le bis(4-chlorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 39 à partir de 5,6 g de 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol et 56 cm³ d'une solution de dioxane chlorhydrique 6,2N dans 56 cm³ de dioxane, on obtient 5,1 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.

Le 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin 3-ol peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 39 à partir de 7,4 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et 1,6 cm³ de chloroformiate de vinyle dans 75 cm³ de dichlorométhane, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,6 g de 3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.

Exemple 56

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-diméthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu
5 est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (98/2 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 8 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 8 cm³ d'éther
10 éthylique. On obtient 0,3 g de 1-benzhydryl-3-[(3-diméthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 176°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 2,90 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 6,70 (3H, m, 3CH arom.), 7,20 (3H, m, 3CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].
15

Le 1-benzhydryl-3-[(3-diméthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,4 g de (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfone, de 0,4 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one et 1,2 cm³ d'une solution 1,6M de nbutyllithium dans
20 l'hexane, on obtient 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-diméthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide fondant à 185°C.

La (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir de 1,4 g de
25 (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfure et 5,1 g d'oxone[®], on obtient 1,1 g de (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Le (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfure peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 37 à partir de 4g de (3-iodobenzyl)méthylsulfure, de 1,4 g de diméthylamine en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne, de 2,9 g de tertiobutylate de sodium, de 0,56 g de chlorure de
5 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocényl palladium et 1,3 g de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène dans 35 cm³ de tétrahydrofuranne, on obtient 0,9 g de (3-diméthylaminobenzyl)méthylsulfure sous forme d'une huile.

Exemple 57

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,3 g de 1-benzhydryl-
10 3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyl et 1,4 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (98/2 en volumes) comme éluant et en re-
15 cueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 11 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 15 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 146°C [Spectre RMN dans
20 DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,45 (3H, s, PhSCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,10 et 7,50 (14H, m, 14CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 1,1 g de méthyl(3-méthylsulfanylbenzyl)sulfone, de 1,2 g de 1-
25 benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 1,3 g de 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide.

La méthyl(3-méthylsulfanylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : on chauffe à une température proche de 100°C, sous un courant d'argon, pendant

1 heure un mélange de 5g de (3-iodobenzyl)méthylsulfone et 1g de tétrakistriphénylphosphine palladium dans 250 cm³ de diméthylsulfoxyde. 2,5 g de méthylthiolate de sodium sont ajoutés puis le chauffage à 100°C est maintenu 18 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, repris par 700 cm³ d'acétate d'éthyle et 500 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 10 fois 500 cm³ d'eau, 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, filtrée sur verre fritté et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 puis 60/40 puis 50/50 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 26 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,2 g de méthyl(3-méthylsulfanylbenzyl)méthylsulfone sous forme d'huile.

Exemple 58

15 A une solution refroidie à 5°C de 1,1 g 1-benzhydryl-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 4 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le mélange est agité 3 heures à une température proche de 20°C puis est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois 50 cm³ d'eau. La phase
20 organique est décantée, extraite, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (95/5 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de
25 60 cm³. Les fractions 4 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc fondant à 152°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,50 (2H, d, J=5Hz, OCH₂), 4,75 (1H,

s, NCH), 5,25 (1H, t, J=5Hz, OH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (8H, m, 8CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,6 g de 1-benzhydryl-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,3 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,4 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 15 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,1 g de 1-benzhydryl-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc fondant à 148°C.

Le 1-benzhydryl-3--[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2 g de [3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)benzyl]méthylsulfone et 1,5 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, on obtient 1,6 g de 1-benzhydryl-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc fondant à 175°C.

La [3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)benzyl]méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : on agite 18 heures à une température proche de 20°C un mélange de 13,4 g de (3-hydroxyméthylbenzyl)méthylsulfone, 11 g d'imidazole et 12 g de chlorure de tert-butyldiméthylsilane. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5 cm, hauteur 50 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 7 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pres-

sion réduite (2,7 kPa). On obtient 5,7 g de [3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)benzyl]méthylsulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 80°C.

La (3-hydroxyméthylbenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : on agite 18 heures à une température proche de 20°C un mélange de 26 g d'acide
5 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque et 4,6 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 600 cm³ de tétrahydrofuranne. La solution est refroidie à 0°C puis on ajoute successivement 15 cm³ d'acétate d'éthyle, 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'une solution aqueuse à 15% de soude et enfin 30 cm³ d'eau. Le mélange est filtré sur célite, le filtrat repris par 600 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est reprise par 500 cm³ d'eau puis
10 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium, décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,4 g de (3-hydroxyméthylbenzyl)méthylsulfone sous forme d'une gomme.

L'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque peut être préparé de la manière suivante :
15 en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 23,3 g d'acide 3-chlorométhylbenzoïque et 23,3 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Exemple 59

20 A une solution de 0,8 g de 1-benzhydryl-3-[(3-bromométhylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 8 cm³ de diméthylformamide, on ajoute en maintenant la température inférieure à 30°C, 0,13 g de méthylthiolate de sodium. Le mélange est agité 18 heures à une température proche de 20°C puis repris par 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, ex-
25 traite et lavée par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 28 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et

acétate d'éthyle (90/10 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g de 1-benzhydryl-3-[[3-(méthylsulfanyl-méthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc
5 fondant à 150°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,95 (3H, s, SCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,75 (2H, s, SCH₂), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,30 (8H, d, J=7Hz, 8CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

La 1-benzhydryl-3-[(3-bromométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut
10 être préparée de la manière suivante : à un mélange de 1 g de 1-benzhydryl-3-[(3-hydroxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température proche de 20°C, 0,23 cm³ de tribromure de phosphore puis une goutte de pyridine. L'agitation est maintenue 18 heures à la même température. Le milieu réactionnel est repris par 20 cm³ d'eau et 10 cm³ d'une
15 solution aqueuse saturée avec du chlorure de sodium. La phase organique est décantée, extraite, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1g de 1-benzhydryl-3-[(3-bromométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

20 Exemple 60

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 6,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(quinol-8-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,7 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 5,2 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié
25 par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6,5 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 7 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 100 cm³ d'éther éthylique. On obtient 4,4 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(quinol-8-

yl)méthylène]azétidine fondant à 212°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,15 (3H, s, SCH₃), 3,55 (2H, s large, NCH₂), 4,30 (2H, s, NCH₂), 4,70 (1H, s, NCH), 7,18 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,25 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,43 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,62 (2H, m, 2CH quinoleine), 7,75 (1H, dd, J=2 et 7Hz, CH quinoleine), 8,05 (1H, dd, J=2 et 7Hz, CH quinoleine), 8,43 (1H, dd, J=2 et 8Hz, CH quinoleine), 9,00 (1H, dd, J=2 et 5Hz, CH quinoleine)].

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(quinol-8-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 5,5 g de méthyl(quinol-8-ylméthyl)sulfone, de 5,9 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one et 18,8 cm³ d'une solution 1,6 M de nbutyllithium dans l'hexane, on obtient 6,6 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(quinol-8-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide beige.

La méthyl(quinol-8-ylméthyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 4,5 g de 8-chlorométhylquinoléine et 4,4 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 5,7 g de méthyl(quinol-8-ylméthyl)sulfone sous forme d'un solide beige.

La 8-chlorométhylquinoléine peut être préparée de la manière suivante : à un mélange de 7,1 g de 8-méthylquinoléine dans 250 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute à une température proche de 20°C, 6,7 g de N-chlorosuccinimide puis 250 mg de peroxyde de benzoyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux du solvant 36 heures puis refroidi à 20°C. Le mélange est filtré sur verre fritté, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 32 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 21 à 40 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 4,5 g de 8-chlorométhylquinoléine sous forme d'une huile brune utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

Exemple 61

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 6,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 1,4 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 6,1 g de 4-diméthylaminopyridine, le
5 résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 60 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 7 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 25 cm³ d'éther éthylique. On obtient
10 0,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide fondant à 178°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,30 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,40 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,60 (1H, t, J=7Hz, CH arom), 7,70 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,85 (2H, m, 2CH arom.)].
15

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 5,5 g de (3-cyanophényl)méthylsulfone, de 6,1 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 13,8 cm³ d'une solution 1,6 M de nbutyllithium dans l'hexane, on obtient 6,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'une meringue.
20

Exemple 62

On chauffe à 50°C pendant 20 heures un mélange de 4,5 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans
25 50 cm³ d'acide acétique et 50 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18). Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est reprise par 100 cm³ d'éthanol puis la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est précipité dans

60 cm³ d'éther éthylique. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 25 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et éthanol (99,5/0,5 en volumes) comme éluant et en
 5 recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 35 à 46 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 15 cm³ d'éther éthylique. On obtient 0,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide fondant à 192°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) :
 10 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,35 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (5H, d, J=7Hz, 4 CH arom. et ½ CONH₂), 7,50 (2H, m, 2CH arom.), 7,85 (2H, m, 2CH arom.)].

Exemple 63

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,8 g de 1-benzhydryl-
 15 3-[[3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 0,2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol
 20 (98/2 en volumes) comme éluant en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est recristallisé dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 0,5 g de 1-benzhydryl-3-[[3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthyl-sulfonyl)méthylène}azétidine sous forme d'un solide fondant à 161°C [Spectre RMN dans
 25 DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,30 (9H, s, (CH₃)₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,15 (3H, s, NCH₃), 3,75 (2H, s, SCH₂), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), entre 7,15 et 7,50 (14H, m, 14CH arom.)].

Le 1-benzhydryl-3-[[3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en

opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 1,6 g de [3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)benzyl]méthylsulfone, de 1,3 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one et 3,8 cm³ d'une solution 1,6 M de nbutyllithium dans l'hexane, on obtient 0,8 g 1-benzhydryl-3-{{[3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La [3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)benzyl]méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : à une solution refroidie à 0°C de méthyl(3-méthylaminobenzyl)sulfone dans 30 cm³ de dioxane, on ajoute 2,5 g de ditertiobutyldicarbonate dans 40 cm³ de dioxane. L'agitation est maintenue 18 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est repris par 75 cm³ de dichlorométhane; la phase organique est lavée par 75 cm³ d'eau puis par 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium. La phase organique est décantée, extraite, séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 35 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) comme éluant en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g de [3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)benzyl]méthylsulfone sous forme d'une huile incolore.

La méthyl(3-méthylaminobenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : on chauffe pendant 3 heures à 50°C un mélange de 9,7 cm³ d'acide formique (d=1,22) et 19,6 cm³ d'anhydride acétique (d=1,08) puis laisse revenir à température ambiante la solution. On ajoute 40 cm³ de tétrahydrofurane et refroidi à -20°C. On ajoute ensuite 14,8 g de (3-aminobenzyl)méthylsulfone et 200 cm³ de tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue 2 heures à -20°C puis 48 heures à température ambiante. Le mélange est filtré sur verre fritté, le précipité est lavé par 3 fois 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séché. Le filtrat est concentré de moitié en volume (2,7 kPa), le

précipité obtenu est filtré sur verre fritté et lavé par 3 fois 30 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séché. Les deux précipités sont réunis et dissous dans 375 cm³ de tétrahydrofuranne. La solution est refroidie à 0°C; on ajoute 100 cm³ d'une solution 2 M de borane diméthylsulfure dans le tétrahydrofuranne puis chauffe à reflux
5 3 heures. Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 20 minutes 60 cm³ de méthanol. L'agitation est maintenue 1 heure à température ambiante. On fait barbotter un courant de chlorure d'hydrogène dans la solution pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux 1 heure, refroidi à température ambiante et repris par 300 cm³ d'eau. La solution est alcalinisée par de la soude 3 N puis par une
10 solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est extraite par 2 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lavée par 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 300 cm³. Elle est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est reprise par 100 cm³ d'acide chlorhydrique 4N, puis par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée par
15 120 cm³ de soude 3 N, puis par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase organique est extraite par 2 fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 9 g de méthyl(3-méthylaminobenzyl)sulfone sous forme d'un solide rose.

La (3-aminobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la manière suivante : on
20 chauffe à reflux 15 minutes un mélange de 23,7 g de méthyl(3-nitrobenzyl)sulfone, 65 cm³ d'acide chlorhydrique (d=1,18) et 150 cm³ de méthanol. On ajoute en 10 minutes 18,5 g de fer et maintient au reflux pendant 4 heures puis 18 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est alcalinisé par une solution aqueuse d'ammoniaque puis par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase organique est
25 extraite par 3 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,9 g de (3-aminobenzyl)méthylsulfone sous forme d'un solide beige utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

Exemple 64

- On agite 18 heures à température ambiante un mélange de 0,3 g de 1-benzhydryl-3-
 {[3-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}
 azétidine, 4 cm³ d'une solution 4,7 N de dioxane chlorhydrique et 4 cm³ de dioxane.
 Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est
 5 repris par 100 cm³ d'eau et 20 cm³ d'oxyde de diéthyle. La phase aqueuse est al-
 calinisée par 30 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase or-
 ganique est extraite par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle, lavée par 2 fois 30 cm³ d'eau,
 décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous
 pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 20 cm³ d'oxyde de diéthyle.
 10 On obtient 0,16 g de 1-benzhydryl-3-[(3-
 méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide
 fondant à 161°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) :
 2,65 (3H, d, J=5Hz, NCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s,
 NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 5,80 (1H, q, J=5Hz, NH), 6,60 (3H, m, 3CH arom.), 7,15
 15 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,22 (2H, t, J=7Hz, 2CH arom.), 7,30 (4H, t, J=7Hz, 4CH
 arom.), 7,48 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

Exemple 65

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 11,3' g de 1-[bis(4-
 chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-
 20 ol, de 2,6 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 10,9 g de 4-diméthylaminopyridine,
 on obtient après recristallisation dans 20 cm³ d'oxyde de diéthyle 5 g 1-[bis(4-
 chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl) méthylène]azétidine
 fondant à 181°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) :
 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,77 (3H, s, OCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80
 25 (1H, s, NCH), 6,95 (3H, m, 3CH arom.), 7,35 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d,
 J=7Hz, 4 CH arom.)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
 (RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode
 opératoire de l'exemple 1 à partir de 6,6 g de (3-méthoxybenzyl)méthylsulfone, de

10 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 23 cm³ d'une solution 1,6 N de nbutyllithium dans l'hexane, on obtient 11,4 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc fondant à 130°C.

5 Exemple 66

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 32 à partir de 4,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, de 32 cm³ d'une solution 1 M de tribromure de bore dans le dichlorométhane, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 10 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol comme éluant (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 16 et 17 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). on obtient après recristallisation dans 5 cm³ d'oxyde de diéthyle 0,1 g 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide fondant à 114°C [Spectre RMN 15 dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 2,92 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 6,80 (3H, m, 3CH arom.), 7,20 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,37 (4H, t, J=7Hz, 4CH arom.), 7,47 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

20 Exemple 67

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,1 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice 25 (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol comme éluant (98,5/1,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. La fraction 4 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient après recristallisation dans 5 cm³

d'oxyde de diéthyle 0,5 g 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide fondant à 133°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400 MHz) : 2,00 (4H, m, 2 CH₂), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,20 (4H, m, 2 NCH₂), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂),
5 4,80 (1H, s, NCH), 6,50 (1H, s, CH arom.), 6,60 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 6,65 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,20 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,40 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode
10 opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,5 g de méthyl(3-pyrrolidinylbenzyl)sulfone, de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 1,4 cm³ d'une solution 1,6 N de n butyllithium dans l'hexane, on obtient 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide crème.

15 Exemple 68

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 58 à partir de 5,1 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine et 17 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammmonium dans le tétrahydrofurane, le résidu obtenu est
20 purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (97/3 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 14 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est repris par 2 cm³ de
25 dichlorométhane et 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré sur verre fritté et lavé par 2 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'un solide blanc fondant à 214°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,50 (2H, d, J=5Hz,

OCH₃), 4,80 (1H, s, NCH), 5,25 (1H, t, J=5Hz, OH), 7,30 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), entre 7,35 et 7,45 (7H, m, 7CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.).

- Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine peut être préparé de la manière
- 5 suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 2 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 8,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie
- 10 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 29 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine sous forme d'une gomme.
- 15 Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 5,8 g de [3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)benzyl]méthylsulfone et 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, on obtient 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-
- 20 3-ol sous forme d'une gomme.

Exemple 69

- On agite pendant 18 heures à température ambiante un mélange de 0,45 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{(méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy)carbonyl]phényl}
- 25 méthylène}azétidine, 0,07 cm³ de 1-aminopipéridine dans 4 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est repris par 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,2 g de 1-[bis(4-chlorophé-

nyl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyle)phényl]méthylène}
 azétidine fondant à 175°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400
 MHz) : 1,40 (2H, m, CH₂), 1,60 (4H, m, 2CH₂), 2,85 (4H, m, 2NCH₂), 3,00 (3H, s,
 SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), entre 7,45 et 7,60
 5 (10H, m, 10CH arom.), 7,75 (2H, m, 2CH arom.), 9,45 (1H, s, NH)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-car-
 bonyle)phényl]méthylène)azétidine peut être préparé de la manière suivante : en opé-
 rant selon le mode opératoire de l'exemple 29 à partir de 2,6 g de chlorhydrate de 1-
 [bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azé-
 10 tidine, 0,9 g de pentafluorophénol, 0,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopro-
 pyl)3-éthylcarbodiimide dans 25 cm³ de diméthylformamide, le résidu obtenu est
 purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-
 0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un
 mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) comme éluant et en re-
 15 cueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées à sec
 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-
 {(méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-carbonyl)phényl]méthylène}azéti-
 dine sous forme d'une meringue.

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)
 20 méthylène]azétidine peut être préparée de la manière suivante : à un mélange de 0,5 g
 de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthyl-
 sulfonyl)méthylène]azétidine dans 9 cm³ d'acétone, refroidie à 5°C, on ajoute 2 cm³
 de réactif de Jones. L'agitation est maintenue 2 heures à cette température puis on
 ajoute 50 cm³ d'un mélange d'eau et glace et 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase
 25 organique est décantée, lavée par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure
 de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous
 pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
 colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm)
 sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol

comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 12 à 14 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 10 cm³ d'éther éthylique. On obtient 32 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous
5 forme d'un solide fondant à 205°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (400 MHz) : 2,90 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,33 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,39 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,42 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,49 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,57 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,90 (2H, s, CH arom. et NH')].

10 Exemple 70

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 0,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)méthyl-
(RS)]azétidin-3-ol, de 0,24 g de chlorure de méthanesulfonyle et 0,7 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur co-
15 lonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 18 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 12 à 17 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié à nouveau par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre
20 2 cm, hauteur 20 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 15 à 28 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,25 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)méthylène]azétidine fondant à 70°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆ + CD₃CO₂D,
25 T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,35 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,60 (2H, m, 2CH arom), 7,75 (2H, m, 2CH arom.)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : en opérant

selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2 g de méthyl(3-trifluorométhylsulfanylbenzyl)sulfone, de 2,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 5,5 cm³ d'une solution de n butyllithium 1,6M dans l'hexane, on obtient 0,9 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylpényl)méthyl-(RS)]azétidino-3-ol sous forme d'un solide blanc.

La méthyl(3-trifluorométhylsulfanylbenzyl)sulfone peut être préparée de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 10 à partir de 5 g de chlorure de 3-trifluorométhylsulfanylbenzyle et 3,2 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 5,2 g de méthyl(3-trifluorométhylsulfanylbenzyl)sulfone sous forme d'un solide blanc fondant à 125°C.

Exemple 71

En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 0,72 g de 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,18 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,66 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,5 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 25 cm³, 0,42 g de 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'une meringue blanche [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) : 3,05 (3H, s, SCH₃), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,15 (6H, m, 6CH arom.), 7,35 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,50 (4H, dd, J=6 et 8Hz, 4CH arom.)].

Le 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 39 à partir de 2,25 g de bis(4-fluorophényl)bromométhane, de 1,1 g de carbonate de potassium, et 2,5 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,4 cm, hauteur 25 cm), sous

une pression de 0,9 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 23 à 39 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,72 g de 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le bis(4-fluorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933) à partir de 4 g de 4,4'-difluorobenzylol, de 2,70 cm³ de bromure d'acétyle et 14 cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique.

10 Exemple 72

En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 1,22 g de 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,29 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,1 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 23 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, 0,177 g de 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous la forme d'une meringue blanche [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,05 (3H, s, SCH₃), 3,95 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 5,35 (1H, s, NCH), 7,20 (6H, m, 6CH arom.), 7,35 (3H, m, 3CH arom.), 7,55 (2H, m, 2CH arom.)].

Le 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 39 à partir de 2 g de bis(2-fluorophényl)bromométhane, de 1,0 g de carbonate de potassium et 2,22 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 17 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane

(2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 6 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,22 g de 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanchâtre.

- 5 Le bis(2-fluorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933), à partir de 1,80 g de 2,2'-difluorobenzylol, de 1,22 cm³ de bromure d'acétyl et 6,5 cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique.

- Le 2,2'-difluorobenzylol peut être préparé selon la méthode suivante : à une solution
10 refroidie à -70°C sous argon de 8,8 g de 2-bromofluorobenzène dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, on coule goutte à goutte 32 cm³ de n-butyllithium en solution 1,6M dans l'hexane. Après 10 minutes d'agitation à -70°C, on ajoute lentement 2,1 cm³ de formiate d'éthyle puis agite le mélange à -70°C pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite amené à 0°C puis additionné de 50 cm³ d'acétate
15 d'éthyle et 100 cm³ de solution saturée de chlorure d'ammonium. Après agitation, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 55°C, sous pression réduite, (2,7 Kpa). On obtient 3,63 g de 2,2'-difluorobenzylol, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 73

- 20 En opérant comme à l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 1,15 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,264 cm³ de chlorure de méthanesulfonyl, et 0,98 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec
25 un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, 0,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 MHz) :

3,05 (3H, s, SCH₃), 3,95 (2H, s, NCH₂), 4,25 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,10 (2H, m, 2CH arom.), 7,20 (2H, m, 2CH arom.), entre 7,30 et 7,50 (7H, m, 7CH arom.)].

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
5 (RS)]azétidin-3-ol peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 1 à partir de 1,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et 1,5 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et
10 cyclohexane (2/8 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, 1,95 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 170°C (décomposition).

La 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée en opérant de façon identique au mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl.
15 Chem., 271 (1994), à partir de 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine et 1,78 cm³ d'épichlorhydrine.

La [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension de 1,27 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 80 cm³ de tétrahydrofurane, on coule sous atmosphère d'argon en 30 minutes une solution de 5,17 g
20 de 3,3'-difluorobenzophénone oxime dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. Après 5 heures d'agitation au reflux, on ajoute successivement 1,3 cm³ d'eau, 1,3 cm³ de soude 4N, 2,6 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 4,9 g de
25 [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine, sous la forme d'une huile jaune.

La 3-3'-difluorobenzophénone oxime peut être préparée selon le mode opératoire suivant : dans une solution de 5,0 g de 3,3'-difluorobenzophénone dans 10 cm³ d'éthanol, on coule goutte à goutte une solution de 1,6 g de chlorhydrate

d'hydroxylamine dans 8 cm³ d'eau, puis ajoute par petites fractions 1,2 g de soude en pastilles. Le mélange réactionnel, porté au reflux pendant 10 minutes est refroidi à 20°C puis acidifié par 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 4N. Le précipité huileux obtenu une fois trituré devient un solide blanc que l'on filtre, lave par de l'eau puis sèche à 35°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,17 g de 3,3'-difluorobenzophénone oxime, sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 74

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 1,30 g d'un mélange de deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,35 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,22 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 25 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/1 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³, 0,7 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide rosâtre [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,95 (2H, m, NCH₂), 4,35 (2H, m, NCH₂), 5,25 (1H, s, NCH), 7,45 (9H, m, 9CH arom.), 7,65 (1H, d, J=2Hz, CH thiazole), 7,70 (1H, d, J=2Hz, CH thiazole)].

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, peut être obtenu de la manière suivante : en opérant comme à l'exemple 39 à partir de 4,47 g de (RS)-bromo(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthane et 4,31 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 40 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) jusqu'à la fraction 35 puis par de l'acétate d'éthyle pur comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 38 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,3 g du

mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanchâtre.

Le (RS)-bromo(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933), à partir de 3,5g de (RS)-(4-chlorophényl)(2-thiazolyl)méthanol, de 3,81 g de bromure d'acétyle et 12,0 cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique.

Le (RS)-(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthanol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par G. EVAN BOSWELL et coll, J. Heterocyclic Chem., 32, 1801 (1995), à partir de 4,22 g de 4-chlorobenzaldéhyde et 4,92 g de 2-bromothiazole.

Exemple 75

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 0,52 g d'un mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,14 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,49 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 30 cm³, 0,32 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 176°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,98 (3H, s, SCH₃), 3,90 (2H, m, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 5,03 (1H, s, NCH), 6,85 (1H, dd, J=3 et 5Hz, CH thiophene), 7,08 (3H, m, 2CH arom. et 1CH thiophene), 7,22 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,32 (3H, m, 2CH arom. et 1CH thiophene), 7,40 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.)].

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé

de la manière suivante : en opérant comme à l'exemple 1 à partir de 1,60 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, de 0,83 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et 1,06 g de 1-[(4-Chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one, on obtient après purification sur colonne de gel de
5 silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 40 cm³, 0,55 g du mélange de diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide
10 blanc cassé.

La 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution refroidie à -70°C de 1,83 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 20 cm³ de dichlorométhane sous argon, on coule en 10 minutes 3,04 cm³ de diméthylsulfoxyde. Après 30 minutes d'agitation à -60°C, on coule en
15 20 minutes une solution de 5,2 g de 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 80 cm³ de dichlorométhane, agite le mélange pendant 3 heures à une température comprise entre -60° et -70°C, puis ajoute 9,12 cm³ de triéthylamine. Le mélange est alors laissé revenir à température ambiante, puis dilué avec de l'eau. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, puis concen-
20 trée sous pression réduite à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 36 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³. On obtient 3,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile
25 jaune qui cristallise à température ordinaire.

Le 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé de la façon suivante : à une solution de 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]amine dans 80 cm³ d'éthanol on ajoute 4,12 g de bicarbonate de sodium. Le mélange chauffé à 65°C est additionné de 4,03 cm³ d'épibromhydrine. Après 20 heu-

res d'agitation à 65°C, le mélange refroidi est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 32 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³. On obtient 6,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile jaune pâle.

La [(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl-(RS)]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie à 10°C de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de 4-bromochlorobenzène et 2,43 g de magnésium) dans 120 cm³ d'éther éthylique anhydre, on coule lentement une solution de 10,92 g de 2-thiophénecarbonitrile dans 80 cm³ d'éther éthylique. Après une heure de reflux, le mélange est refroidi à 10°C, additionné lentement de 40 cm³ de méthanol et ensuite filtré sur supercel. On ajoute sous argon et par petites fractions en 15 minutes 4,54 g de borohydrure de sodium puis agite le milieu réactionnel pendant 20 heures à 20°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 5 cm, hauteur 42 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 12 concentrées à sec correspondent à 13 g d'imine sous la forme d'une huile jaune que l'on reprend dans 100 cm³ de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 2,4 g de borohydrure de sodium, et agitée pendant une heure à 5°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 40 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) comme

éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³. On obtient 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 76

En opérant comme décrit dans l'exemple 75, à partir de 1,66 g du mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidin-3-ol, 50 cm³ de dichlorométhane, 0,45 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle, et 1,64 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient 0,6 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous forme de cristaux blancs fondant à 136°C, $[\alpha]_D^{20} = +3,2^\circ$ (c = 0,5% dans le dichlorométhane).

Le mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 1,06 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, 0,82 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 2,5 cm³ de solution de nbutyllithium 1,6N dans l'hexane, et 25 cm³ de tétrahydrofuranne. On obtient après purification par chromatographie, 1,7 g du mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 12,4 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol, 220 cm³ de dichlorométhane, 7,1 cm³ de diméthylsulfoxyde, 4,4 cm³ de chlorure d'oxalyle, et 21,5 cm³ de triéthylamine. On obtient 9,2 g de (+)-1-

[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile jaune pâle cristallisant à 20°C.

Le (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 16,1 g de (+)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine, 130 cm³ d'éthanol, 5,9 cm³ d'épibromhydrine, et 6,05 g de bicarbonate de sodium. On obtient après purification par chromatographie, 11,5 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile de couleur crème.

La (+)-4-[(chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une solution de 109 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine dans 500 cm³ de méthanol, on ajoute 73 g d'acide D-(-)-tartrique. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue est reprise par 2,05 litres d'un mélange éthanol-eau 90/10 en volumes. Après 20 heures d'agitation lente à 20°C, la suspension cristalline obtenue est filtrée, les cristaux lavés avec le minimum du même mélange de solvants, puis séchés. Une nouvelle recristallisation est effectuée dans les mêmes conditions avec 1,5 litres du même mélange de solvants. On obtient 44,9 g de cristaux du tartrate acide de l'amine. $[\alpha]_D^{20} = +10,3^\circ$ (c = 0,5% dans le diméthylformamide). Ce composé est recristallisé dans 600 cm³ d'un mélange éthanol-eau 80/20 en volumes (les cristaux sont filtrés et lavés par 2 fois 30 cm³ du même mélange de solvants puis essorés), puis recristallisé dans les mêmes conditions avec 400 cm³ d'un mélange éthanol-eau 78/22. On obtient 28,2 g de D-(-)-tartrate acide de (+)-[(4-chlorophényl)thièn-2-yl)méthyl]amine, sous la forme de cristaux blancs $[\alpha]_D^{20} = +10,8^\circ$ (c = 0,5% dans le diméthylformamide).

Ce sel est repris par 400 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée avec 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16,1 g de (+)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine, sous la

forme d'une huile qui cristallise à 20°C. $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$ (c = 0,5% dans le dichlorométhane).

Exemple 77

En opérant comme décrit dans l'exemple 75, à partir de 1,30 g du mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)] azétidin-3-ol, 40 cm³ de dichlorométhane, 0,35 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 1,28 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient 0,97 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] zétidine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 135°C, $[\alpha]_D^{20} = -3,4^\circ$ (c = 0,5% dans le dichlorométhane).

Le mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 1,06 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, 0,82 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 2,5 cm³ de solution de nbutyllithium 1,6N dans l'hexane, et 25 cm³ de tétrahydrofurane. On obtient après purification par chromatographie, 1,3 g du mélange des deux diastéréoisomères chiraux 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidin-3-ol et 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(S*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 11,4 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol, 200 cm³ de dichlorométhane, 4,0 cm³ de diméthylsulfoxyde, 4,0 cm³ de chlorure d'oxalyle, et 19,5 cm³ de triéthylamine. On obtient 8,3 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile jaune pâle cristallisant à 20°C.

Le (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 15,4 g de (-)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine, 120 cm³ d'éthanol, 5,8 cm³ d'épibromhydrine, et 5,8 g de bicarbonate de sodium. On obtient après purification par chromatographie, 10,7 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile de couleur crème.

La (-)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante: à une solution de 43 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine dans 200 cm³ de méthanol, on ajoute 29 g d'acide L-(+)-tartrique. Le mélange obtenu cristallise en 2 heures à température ambiante. Les cristaux sont filtrés, lavés par 2 fois 10 cm³ de méthanol. Une recrystallisation est effectuée avec 500 cm³ d'un mélange d'éthanol-eau 80/20 en volumes, les cristaux sont filtrés, lavés par 2 fois avec 30 cm³ du même mélange de solvants, puis séchés sous vide à 45°C. Une dernière recrystallisation est effectuée avec 350 cm³ d'un mélange éthanol-eau 78/22 en volumes, en laissant agiter 20 heures à 20°C. Les cristaux obtenus sont essorés, séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 26 g de L-(+)-tartrate acide de (-)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine. $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ (c = 0,5% dans le diméthylformamide).

Ce sel est repris par 400 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée avec 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,4 g de (-)-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]amine, sous la forme d'une huile qui cristallise à 20°C. $[\alpha]_D^{20} = -31,7^\circ$ (c = 0,5% dans le dichlorométhane).

Exemple 78

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3,4 g de 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,72 cm³ de chlorure de methanesulfonyle et 3,8g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient, après recristal-

lisation dans 40 cm³ d'acétonitrile, 1,9 g de 1-benzhydryl-3-
[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine sous la forme de cristaux fondant à
210°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 1,15 (3H, t,
J=6Hz, CH₃), 2,92 (2H, q, J=6Hz, CH₂), 3,83 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75
5 (1H, s, NCH), entre 7,20 et 7,50 (15H, m, 3 phényles)].

Le 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être ob-
tenu en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,4g de
benzyléthylsulfone, de 2,2 cm³ de diisopropylamine, de 10 cm³ de n-butyl lithium
1,6N en solution dans l'hexane, 65 cm³ de tétrahydrofurane et 3,1 g de 1-benzhydryl
10 azétidin-3-one. On obtient après recristallisation dans 30cm³ d'acétonitrile, 3,6 g de 1-
benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme de
cristaux blancs fondant à 222°C.

La benzyléthylsulfone peut-être préparée en opérant selon le mode opératoire de
l'exemple 2 à partir de 6,3 g de benzyléthylsulfure, de 50 cm³ d'acide acétique,
15 50 cm³ d'eau, 25 cm³ d'acide sulfurique 36N et 24,8 g d'oxone[®]. On obtient 3,2 g de
benzyléthylsulfone, par recristallisation dans 20cm³ d'éther éthylique, sous la forme
d'un solide fondant à 86°C.

Le benzyléthylsulfure peut-être préparé de la manière suivante : à une solution de 5 g
de benzylmercaptan dans 50 cm³ de diméthylformamide sous argon, on ajoute par
20 petites portions 1,2 g d'hydrure de sodium puis coule 3,36 cm³ d'iodure d'éthyle, en
maintenant une température inférieure à 45°C. Le mélange est agité pendant 2 heures
puis repris par 200 cm³ d'éther éthylique. La phase organique est lavée par 200 cm³
d'eau puis par 3 fois 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à
25 sec sous pression réduite (2,7kPa). On obtient 6,3 g de benzyléthylsulfure sous la
forme d'un liquide jaune pâle.

Exemple 79

A une solution de 0,45 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-carbonyl)phényl]méthylène]azétidine dans 5 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,083 g de 1-amino-4-méthylpipérazine. On agite 20 heures à température ambiante puis on ajoute 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 4 fois 20 cm³ d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa). Le résidu est trituré avec 10cm³ d'éther éthylique, filtré, puis séché. On obtient 0,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[(N-4-méthylpipérazinyl-carbamoyl)phényl]méthylène)azétidine sous la forme d'un solide jaune, fondant à 162°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,20 (3H, s, NCH₃), 2,40 (4H, m, 2 NCH₂), 2,90 (4H, m, 2 NCH₂), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 7,40 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,50 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,55 (2H, m, 2CH arom.), 7,80 (2H, m, 2CH arom.), 9,50 (1H, s, CONH)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-carbonyl)phényl]méthylène]azétidine peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 2,9g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 25 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,94 g de chlorhydrate de N-(3-diméthylaminopropyl)N'-éthylcarbodiimide et 0,89 g de pentafluorophénol. On agite 20 heures à température ambiante puis on reprend par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm³ d'eau, 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis par deux fois 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (gralunométrie 0,04-0,006mm, diamètre 2 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volume). On obtient 0,92 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-((méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-carbonyl)phényl]méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 3,8 g 1-[bis(4-

chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 5 cm³ d'acide acétique est ajoutée une solution d'acide chlorhydrique à 36% à une température de 50°C. Le chauffage est poursuivi 48 heures puis le mélange est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est repris par 30 cm³ d'éthanol et évaporé à sec de nouveau. Le résidu est trituré dans 35 cm³ d'éther éthylique. On obtient 3,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carboxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide beige.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut être préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4, à partir de 11 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 150 cm³ de dichlorométhane, de 2,54 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 10,7 g de 4-diméthylaminopyridine, à température ambiante pendant 3 heures. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4,5 cm) et élué avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99,6/0,4 en volume). Les fractions sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 3,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé de la façon suivante : A une solution de 17,6 cm³ de n-butyllithium à 1,6M dans l'hexane, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane sous argon, et refroidie à -70°C, est ajoutée une solution de 5 g de 3-cyanobenzyl méthyl sulfone dans 500 cm³ de tétrahydrofurane en 15minutes. Le mélange est agité pendant 1 heure 30 minutes. Ensuite on coule une solution de 7,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 80 cm³ de tétrahydrofurane en 10 minutes. Après 1 heure 30 minutes d'agitation, on coule 60 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis laisse revenir à température ambiante. Le mélange est repris par 300 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique lavée avec 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et

éaporée sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 11 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme d'une meringue.

La (3-cyanobenzyl)méthylsulfone peut être préparée de la façon suivante : A partir
5 d'une solution de 20,2 g de 3-chlorométhylbenzonitrile dans 200 cm³ d'éthanol, on ajoute 17,4 g de méthanesulfinate de sodium à 85%. On agite 20 heures au reflux, puis on reprend par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et 500 cm³ d'eau. L'insoluble est filtré, la phase organique dans le filtrat est séchée sur sulfate de magnésium et éaporée à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le solide obtenu est trituré avec 100 cm³ d'éther
10 éthylique. Après filtration et séchage du solide, on obtient 21 g de (3-cyanobenzyl)méthylsulfone sous la forme de cristaux blancs fondant à 165°C.

Le 3-chlorométhylbenzonitrile peut-être préparé de la façon suivante : Pendant 3 heures on chauffe à 95°C 32 g de 3-chlorométhylbenzoamide dans 200 cm³ d'oxychlorure de phosphore, puis charge 1 litre de glace, agite 1 heure, extrait le mélange par 500 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 200 cm³
15 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et éaporée à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 20,2g de 3-chlorométhylbenzonitrile sous la forme d'un solide blanc.

Le 3-chlorométhylbenzoamide peut-être préparé de la façon suivante : A une solution
20 de 50 g de chlorure de 3-chlorométhylbenzoyle dans 150 cm³ d'éther éthylique, on coule 150 cm³ d'une solution d'ammoniaque (d=0,90), refroidit, agite 1 heure, filtre et lave avec 2 fois 200 cm³ d'éther éthylique. On obtient 32 g de 3-chlorométhylbenzoamide sous la forme de cristaux blancs.

Exemple 80

25 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 79 à partir de 0,5g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(pentafluorophénoxy-carbonyl)phényl]méthylène]azétidine, 0,06 cm³, 1,1-diméthylhydrazine et 5 cm³ de diméthylforma-

mide, on obtient 0,125 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3- $\{[3-(2,2\text{-diméthylcarbohydrazido})\text{phényl}](\text{méthylsulfonyl})\text{méthylène}\}$ azétidine, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 134°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 2,60 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂),
 5 4,80 (1H, s, NCH), 7,35 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,50 (2H, m, 2CH arom.), 7,80 (2H, m, 2CH arom.), 9,50 (1H, s, CONH)].

Exemple 81

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,2 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-
 10 3-ol, 0,64 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle, 2,3 g de 4-diméthylaminopyridine et 75 cm³ de dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie et cristallisation dans le diisopropyl oxyde, 1,3 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 165°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 3,00
 15 (3H, s, SCH₃), 3,92 (2H, s, NCH₂), 4,28 (2H, s, NCH₂), 5,40 (1H, s, NCH), 6,95 (2H, dd, J=5 et 2Hz, 2CH thio.), 7,15 (2H, d, J=2Hz, 2CH thio.), 7,20 (2H, m, 2CH arom.), 7,35 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,50 (2H, d, J=5Hz, 2CH thio.)].

Le 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1,
 20 à partir de 1,5 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, 4 cm³ de n-butyl lithium à 1,6 N dans l'hexane, 1,3 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et 40 cm³ de tétrahydrofuranne. On obtient, après purification par chromatographie, 2,2 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs fondant à 145°C

25 Le 1-[bis-thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-one peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 4 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol, 2,6 cm³ de diméthylsulfoxyde, 7,7 cm³ de triéthylamine, 7,7 cm³ de chlorure d'oxalyle, et 100 cm³ de dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chroma-

tographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (1/1 en volume). Les fractions obtenues sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 3,2 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme de cristaux crèmes fondant à 70°C.

Le 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 75, à partir de 6 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]amine, 2,5 cm³ d'épibromhydrine, 2,6g de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'éthanol. On obtient 4 g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]azétidin-3-ol sous la forme de cristaux beiges fondant à 115°C.

La 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]amine peut -être préparée de la manière suivante : à une suspension refroidie sous argon à 10°C de bromure de thiën-2-ylmagnésien (préparée à partir de 1,29 g de magnésium et 3,22 cm³ 2-bromothiophène dans 75 cm³ de diéthyl oxyde), on coule goutte à goutte une solution de 5cm³ de thiën-2-ylcarbonitrile dans 50 cm³ de diéthyle oxyde. Après 1 heure et 30 minutes de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 5°C puis on coule goutte à goutte 20 cm³ de méthanol, filtre la suspension, lave le solide avec du méthanol. Le filtrat obtenu une solution marron . Sous argon, on ajoute à cette solution 2,45 g de borohydrure de sodium, en plusieurs fois. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures, puis est dilué par de l'éthyle acétate et additionné d'eau lentement. la phase organique est extraite, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa) à 55°C. On obtient une huile marron qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice(granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 8 cm, hauteur 25 cm) et élué par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volume). Les fractions 21à 30 sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kpa) . On obtient 11g de 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]amine sous la forme d'un solide cristallisé.

Exemple 82

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,47 g de 4-diméthylaminopyridine, 0,13 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle, 25 cm³ de dichlorométhane et 0,48 g de 1-(bis-p-tolylméthyl)-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, on obtient, après purification par chromatographie et cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 0,25 g de 1-(bis-p-tolylméthyl)-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 Mhz) : 2,23 (6H, s, 2 Ph-CH₃), 2,98 (3H, s, SCH₃), 3,76 (2H, s, NCH₃), 4,20 (2H, s, NCH₃), 5,55 (1H, s, NCH), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,32 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,43 (5H, s, Phényle)].

1-(bis-p-tolylméthyl)-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 39, à partir de 0,59 g de bromo(bis-p-tolyl)méthane, 20 cm³ d'acétonitrile, 0,3 g de carbonate de potassium et 0,6 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4 cm, hauteur 16 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 en volume). Les fractions sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,48 g de 1-(bis-p-tolylméthyl)-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc.

20 Le bromo(di-p-tolyl)méthane peut-être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J.Am.Chem.Soc., 2135, (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 39 à partir de 7 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol, 35 cm³ de dioxane, 35 cm³ d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. On obtient 5 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol peut-être préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 38 (méthode 1), à partir de 10 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 600 cm³ de dichlorométhane et 2,52 cm³ de chloroformiate de vinyle. Le résidu est
5 chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2mm, diamètre 5,2 cm, hauteur 36 cm avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (7/3 en volume). Les fractions sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 7 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc.

10 Exemple 83

A une solution de 0,77 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 20 cm³ de méthanol à 0°C sous argon, on coule une solution de 30 mg de borohydrure de sodium dans 2 cm³ de méthanol. Après agitation pendant 4 heures à 0°C on ajoute de l'eau puis extrait par
15 du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). La meringue blanche obtenue est purifiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 17 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (60/40 en volume) . On
20 obtient après cristallisation dans 1,5 cm³ d'éthanol absolu 0,1 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 190°C, $[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$ (c = 0,5% dans le méthanol) [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,05 (3H,s, SCH₃), 3,95 (2H, s, NCH₂), 4,22 (2H, s, NCH₂), 4,48 (2H, d, J=6Hz, CH₂O), 4,75 (1H, s, NCH), 5,15 (1H, t, J=6Hz, OH), 7,20 (2H, m, 2CH arom.), 7,28 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,40 (5H, m, 5 CH arom.), 7,50 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.)].

Le (-)-1-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène]azétidine peut-être préparé de la manière suivante : A une solution

de 0,83 g de (+)-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, on coule 3,32 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 5N puis laisse agiter pendant 20 heures. Au milieu réactionnel sont ajoutés du dichlorométhane et l'eau puis une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à l'obtention d'un pH 14. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, la phase organique est lavée successivement avec de l'eau, avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 0,8 g de (-)-1-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le (+)-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine peut-être obtenu de la manière suivante : A une solution de 2,42 g du mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidine et 3-acétoxy-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidine dans 25 cm³ de tétrahydrofurane sous argon à 0°C, on coule goutte à goutte 0,93 g de 1,8-diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène . Après agitation 1 heure et 30 minutes à 0°C, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 17,5 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On obtient 1,21g de (+)-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue jaune.

Le mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-

(R*)]azétidine et 3-acétoxy-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*))}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidine peut-être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,08 g de 3-5 difluorobenzyl méthyl sulfone sous argon refroidie à -70°C, on coule goutte à goutte 3,27 cm³ de n-butyllithium, 5 laisse agiter 1 heure à -70°C puis coule goutte à goutte une solution de 1,80 g de (+)-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-one dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne. Après agitation 3 heures à -70°C et 1 heure à -20°C, on coule une solution de 0,74 cm³ de chlorure d'acétyle dans 10 cm³ de diéthyl oxyde anhydre à -20°C et agite 2 heures à -20°C. Le milieu réactionnel est jetté sur de l'eau, le 10 mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique lavée avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 2,42 g du mélange des deux diastéréoisomères 3-acétoxy-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*))}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(R*)]azétidine et 3-acétoxy-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(R*))}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(S*)]azétidine, sous la forme 15 d'une huile jaune.

Le (+)-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-one peut-être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,38 g de (+)-1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol dans 20 cm³ de diméthylsulfoxide anhydre sous argon, on coule 2,24 cm³ de triéthylamine puis goutte à goutte 1,65 g une solution de complexe sulfure trioxyde pyridine dans 20 cm³ de diméthylsulfoxide anhydre. Après 1 heure et 15 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est jetté sur de la glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, la phase 25 organique est lavée avec de l'eau, avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). Le résidu huileux obtenu (1,31 g), réuni avec un autre lot du même composé brut (1,21 g) sont purifiés ensemble sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 18 cm) avec comme éluant un 30 mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (80/20 en volume). On obtient 1,87 g de (+)-

1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, sous la forme d'une huile jaune. $[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = +5,9^\circ$ (c = 0,5; méthanol)

Le (+)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol peut être décrit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 75, à partir de 4,43 g de (+)-
5 {{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}amine, 40 cm³ d'éthanol absolu, 1,25 cm³ d'épibromhydrine, et 1,28 g de bicarbonate de sodium. On obtient 1,66 g de (+)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile jaune.

La (+)-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}amine chirale, peut-
10 être obtenue de la manière suivante : à une suspension de 18,16 g de chlorhydrate de (R*)-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]amine chirale, dans 1000 cm³ de toluène, on coule 3,95 cm³ d'éthylène glycol et ajoute 0,82 g d'acide paratoluènesulfonique monohydrate. Après 20 heures d'agitation à la température du reflux, le milieu réactionnel est refroidi, lavé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de so-
15 dium, avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,4 cm, hauteur 21,5 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (30/70 en volume), en recueillant des
20 fractions de 250 cm³. les fractions 23 à 30 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 1,39 g de (+)-{{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}amine chirale, sous la forme d'une huile jaune.

Le chlorhydrate de (R*)-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]amine chirale, peut-être préparé de la manière suivante : à une solution de 51,4 g du diastéréoisomère
25 N-{{(4-chlorophényl)[4-(diéthoxyméthyl)phényl]méthyl-(R*)}}-(R)-2-phénylglycinol dans 660 cm³ de dichlorométhane anhydre, on coule 330 cm³ de méthanol, refroidit le mélange avec un bain de glace, ajoute 60,96 g de tétraacétate de plomb, agite 5 minutes puis coule 1 litre d'une solution tampon phosphate pH 7. Après agitation 30 minutes à température ambiante, le mélange est filtré, la phase aqueuse ex-

traite avec du dichlorométhane. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). Le résidu est repris avec 1 litre de diéthyl oxyde et additionné de 1 litre d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N, le mélange est agité 15 minutes à température ambiante, la phase aqueuse est séparée, lavée avec de l'acétate d'éthyle, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 18,16 g de chlorhydrate de (R*)-[(4-chlorophényl)(4-formylphényl)méthyl]amine chirale, sous la forme d'un solide blanc.

Le N-[(4-chlorophényl)[4-(diéthoxyméthyl)phényl]méthyl-(R*)]-(R)-2-phénylglycinol peut être préparé de la façon suivante : à une solution refroidie à -70°C, sous argon, de 87,7 g de 4-bromochlorobenzène, on coule goutte à goutte 286 cm³ de n butyl lithium à 1,6M dans l'hexane, agite 15 minutes à -70°C. Cette solution obtenue est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution refroidie à 0°C suivante : 30 g de (R)-N-[4-(diéthoxyméthyl)benzylidène]-2-phénylglycinol dans 300 cm³ de diéthyl oxyde. Le mélange est agité 2 heures à 0°C puis jetté sur de l'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 71,5 g d'une huile rougeâtre qui est purifiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 11 cm, hauteur 45 cm), avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (85/15 en volume, puis 80/20 et 75/25), en recueillant des fractions de 1 litre. Les fractions 11 à 17 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7kpa). On obtient 39,85g du seul diastéréoisomère N-[(4-chlorophényl)[4-(diéthoxyméthyl)phényl]méthyl-(R*)]-(R)-2-phénylglycinol, sous la forme d'une huile orangée rouge.

Le (R)-N-[4-(diéthoxyméthyl)benzylidène]-2-phénylglycinol peut être préparé de la façon suivante : A une suspension blanche de 24,7g de (R)-(-)-2-phényl glycinol dans 500 cm³ de toluène on coule 35,9 cm³ de 4-(diéthoxyméthyl)benzaldéhyde. La solution jaune trouble est chauffée au reflux pendant 6 heures 30 minutes, puis agitée à température ambiante pendant 20 heures. Après concentration à sec du milieu réac-

tionnel sous pression réduite (2,7 kpa), on obtient 61,6 g de (R)-N-[4-(diéthoxyméthyl)benzylidène]-2-phénylglycinol, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 84

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 5,6g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, 100 cm³ de dichlorométhane, 1,59 g de chlorure de méthanesulfonyle et 4,5 g de 4-diméthylaminopyridine. On laisse agiter 3 heures à température ambiante. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 250g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle/ cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 18 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 3,2g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthylène} azétidine sous la forme d'une meringue blanche [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,30 (9H, s, OC(CH₃)₃), 2,65 (3H, s, J=6Hz, NCH₃), 2,85 (3H, s, SCH₃), 3,50 (2H, s, NCH₂), 3,90 (2H, s, NCH₂), 4,45 (1H, s, NCH), entre 6,85 et 7,05 (8H, m, 8 CH arom.), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.)].
- Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut-être préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à partir de 3,8 g de [3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)benzyl]méthylsulfone, 50 cm³ de tétrahydrofuranne, 9,5 cm³ d'une solution de n-butyl lithium 1,6N dans l'hexane, 3,82 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 10 à 16 sont réunies, concentrées à sec sous pres-

sion réduite (2,7 kPa). On obtient 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthyl-sulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue.

Exemple 85

- 5 On agite pendant 20 heures 2,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 30 cm³ de dioxane et 30 cm³ d'une solution de dioxane chlorhydrique 4,7N. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), repris par 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate d'éthyle, agité et neutralisé avec précaution par une solution
- 10 aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir animal puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) jusqu'à un volume d'environ 25 cm³, ensuite filtrée, concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 1,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme de cristaux
- 15 blancs fondant à 228°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 2,65 (3H, s, J=6Hz, NCH₃), 2,95 (3H, s, SCH₃), 3,80 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,80 (1H, s, NCH), 5,85 (1H, q, J=6Hz, NH), 6,55 (3H, m, 3 CH arom.), 7,15 (1H, t, J=7Hz, CH arom.), 7,40 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,50 (4H, m, 4CH arom.)].

20 Exemple 86

- On opère comme à l'exemple 1, à partir de 0,40 g d'un mélange de deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,10 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,37 g de 4-diméthylaminopyridine, on obtient après chromatographie sur
- 25 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 20 cm³, 0,13 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophé-

nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide rosâtre [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,05 (3H,s, SCH₃), 4,05 (2H, s, NCH₂), 4,35 (2H, m, NCH₂), 5,25 (1H, s, NCH), 7,20 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,35 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,45 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,50 (2H, d, J=7Hz, 2CH arom.), 7,70 (1H, d, J=2Hz, CH thiazole), 7,75 (1H, d, J=2Hz, CH thiazole)].

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, peut être obtenu de la manière suivante : en opérant comme à l'exemple 72, à partir de 1,01 g de (RS)-bromo(4-chlorophényl)thiazol-2-ylméthane et 0,55 g de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4,4 cm, hauteur 38 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes puis 40/60 dès la fraction 16) et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 21 à 35 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,40 g du mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blancâtre.

Exemple 87

A une solution de 0,32 g de 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A et 5 mg d'iodure de sodium dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 50 mm³ de pyrrolidine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange 50 mm³ de pyrrolidine, agite pendant 8 heures puis ajoute à nouveau 50 mm³ de pyrrolidine et agite pendant 20 heures à 20°C. On lave le mélange réactionnel par de l'eau puis sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, concentre à sec sous vide (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et

méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 3 cm³. Les fractions 12 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidinylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme
5 d'une meringue blanche $[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = -22,5^\circ \pm 0,7$ (c = 0,5 %; dichlorométhane)
[Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Le 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 28,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, de 32 g de 4-diméthylaminopyridine, dans 500 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 12,4 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle. Après une heure d'agitation à 10°C, puis une heure à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 500 cm³ d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de
20 gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,3 g de 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche.
25

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de
30 la façon suivante : A une solution de 0,20 g du mélange des 2 diastéréoisomères

(formes A) 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 60 mm³ de chlorure de thionyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis agite pendant 15 minutes. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 4 à 7 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,17 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution maintenue sous argon et refroidie à -30°C de 0,58 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, dans 10 cm³ de toluène anhydre, on ajoute 1,6 cm³ d'une solution 1,5M dans le toluène d'hydruure de diisobutylaluminium. Après 15 minutes d'agitation à -30°C, on ajoute à nouveau 1,0 cm³ de cette même solution d'hydruure, puis laisse le mélange revenir à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange agité est additionné

de 3 cm³ d'eau et 6 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N puis extrait par 25 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 5 cm³ d'eau, 5 cm³ de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 5 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 4 à 12 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-
10 (hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une laque blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-
15 chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 40, à partir de 1,0 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 30 cm³ de
20 tétrahydrofuranne, 3 cm³ d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane, de 1,45 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A, et 0,43 cm³ de chlorure d'acétyl. On obtient 1,28 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-
(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)
25 méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, sous la forme d'une meringue beige.

Le 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 40,

à partir de 0,55 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 25 cm³ de dichlorométhane, de 0,90 cm³ de diméthylsulfoxyde, de 1,75 g de 1-{{(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl} azétidin-3-ol, et 2,70 cm³ de triéthylamine. On obtient 1,45 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A, sous la forme d'une meringue jaune.

Le 1-{{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme A, peut être préparé en opérant selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., dans J. Heterocycl. Chem., (1994), 271 à partir de 2,0 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, de 30 cm³ d'éthanol, 0,60 g d'hydrogénocarbonate de sodium, et 0,60 cm³ d'épibromhydrine. On obtient 1,76 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme A, sous la forme d'un solide pâteux.

Le (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,2 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute 2,51 g d'acide D-(-)-tartrique. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est dissoute dans 50 cm³ d'éthanol contenant 5% d'eau et la solution résultante est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec l'éthanol à 5% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux blancs que l'on nomme « cristaux A » [et que l'on conserve pour la préparation ultérieure du deuxième énantiomère (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle]]. Les liqueurs mères sont concentrées à sec, et on obtient une meringue blanche (8,1 g) qui est dissoute dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide jaune, que l'on dissout dans 100 cm³ de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 1,85 g d'acide L-(+)-tartrique et la solution résultante est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient

une meringue crème qui, une fois dissoute dans 27 cm³ d'éthanol à 4% d'eau, est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'éthanol à 4% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux de L-(+)-tartrate de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, que l'on recristallise dans 60 cm³ d'éthanol à 5% d'eau. Après essorage, puis séchage, on obtient 2,78 g de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 100 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc.

Le 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm³ de méthanol, on ajoute 3,9 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par un mélange de 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, la suspension résultante est filtrée, le filtrat décanté en ampoule à décanter, et la phase organique est lavée par 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,4 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile jaune pâle.

Le 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 70 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 12,6 g de phtalimide de potassium. Après 3 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis additionné de 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 300 cm³ d'eau. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies

sont lavées par 2 fois 400 cm³ d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide jaune pâteux.

- 5 Le 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 17,4 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 10,18 g de NN'-carbonyldiimidazole, et 54,3 cm³ de bromure d'allyle. Après 30 minutes d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures, 10 agité pendant 20 heures à 20°C et concentré presque à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le mélange, repris par du dichlorométhane, est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 7 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 3 à 6 sont réunies puis concentrées 15 à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

- Le 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,75 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, dans 200 cm³ de méthanol à 20°C, on ajoute lentement par 20 petites fractions (il se produit un échauffement du milieu jusqu'à 50°C), 1,21 g de borohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à volume réduit puis additionné de 150 cm³ de dichlorométhane et en agitant de 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5N. Après décantation, la phase organique 25 est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,5 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement à 20°C, et qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

- Le 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -22°C de 19,3 g de chlorure de l'acide téréphthali- que monométhylester dans 200 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute sous argon 27,4 cm³ de tri n-butylphosphine. Après 20 minutes d'agitation à -22°C, on coule en
- 5 maintenant cette température, une solution de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de bromo-4-chlorobenzène, de 2,43 g de magnésium et un cristal d'iode dans 100 cm³ d'oxyde de diéthyle au reflux). Après 30 minutes d'agitation à -22°C, on ajoute lentement 150 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, laisse le mélange revenir à 20°C puis dilue le milieu avec 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. La
- 10 suspension blanche obtenue est filtrée, le solide est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau, puis par 2 fois 50 cm³ de d'oxyde de diéthyle. On obtient après essorage puis séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 16,2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc fondant à 170°C

Exemple 88

- 15 On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,025 g de 3,3-diméthylpipéridine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur
- 20 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane puis en éluant avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,040g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl)-3-[(3,5-
- 25 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,94 (s : 6H); 1,21 (mt : 2H); de 1,50 à 1,65 (mt : 2H); 1,99 (s large : 2H); 2,27 (mf : 2H); 2,81 (s : 3H); 3,36 (s : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 89

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A) méthylsulfonyl méthyl, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,025 g de thiomorpholine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,038g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,60 à 2,75 (mt : 8H); 2,80 (s : 3H); 3,44 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 90

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,025 g de N-cyclohexyl-N-éthyl-amine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 5 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,022g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : de 1,15 à 1,25 (mt : 2H); 1,29 (t, J = 7,5 Hz : 3H); de 1,45 à 1,65

(mt : 4H); 1,88 (mt : 2H); 2,17 (mt : 2H); 2,81 (s : 3H); 3,05 (q, J = 7,5 Hz : 2H); 3,27 (mt : 1H); 3,95 (mt : 2H); 4,18 (s : 2H); 4,40 (mt : 2H); 4,66 (s : 1H); 6,82 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,00 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 4H); 7,41 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,53 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 91

- 5 On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,032 g de 4-(éthoxycarbonyl)pipérazine. Le produit brut est chromatographié sur une
- 10 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,021 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl)-3-[(3,5-
- 15 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,36 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,44 (s : 2H); 3,46 (mt : 4H); 3,85 (mt : 2H); 4,13 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

20 Exemple 92

- On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,023 g de N-cyclopropyl-N-propyl-amine. Le produit brut est chromatographié sur une
- 25 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,026 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-N-cy-

clopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 0,34 (mt : 2H); 0,70 (mt : 2H); 0,91 (t, $J = 7$ Hz : 3H); 1,08 (mt : 1H); 1,76 (mt : 2H); 2,82 (s : 3H); 2,92 (d, $J = 7$ Hz : 2H); 3,00 (mt : 2H); 3,90 (mt : 2H); 4,25 (s : 2H); 4,37 (mt : 2H); 4,59 (s : 1H); 6,83 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 7,00 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 93

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 6 jours à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm^3 de dichlorométhane, 5 mg d'iodure de sodium et 0,020 g de diisopropylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm^3 de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm^3 dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,028g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,00 (mf : 12H); 2,80 (s : 3H); de 2,90 à 3,10 (mf : 2H); 3,58 (mt : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,48 (s : 1H); 6,82 (tt, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 94

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm^3 de dichlorométhane, et 0,027 g de bis-(2-méthoxyéthyl)amine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en

éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,014 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl){4-[bis-
5 (2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluoro-
phényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,70 (t large, J = 5,5 Hz : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,29 (s : 6H); 3,46 (t large, J = 5,5 Hz : 4H); 3,65 (s large : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à
10 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 95

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,020
15 g de di-n-propylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite
20 (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,85 (t, J = 7,5 Hz : 6H); 1,45 (mt : 4H); 2,34 (t, J = 7,5 Hz : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,48 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5
25 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 96

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,017

g de pipéridine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange
 5 éluant. Les fractions 5 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,035 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,35 à 1,65 (mt : 6H); 2,35 (mf : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,41 (s large :
 10 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 97

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-
 15 sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,020 g de N-méthylpipérazine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation
 20 de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,28 (s : 3H); de 2,30 à 2,60
 25 (mf : 8H); 2,80 (s : 3H); 3,45 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 98

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-

sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,018 g de morpholine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,022 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,41 (t, J = 5 Hz, : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,43 (s : 2H); 3,69 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,85 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 99

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,020 cm³ de D-prolinol. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-((2R)-hydroxyméthylpyrrolidin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : de 1,60 à 2,15 (mt : 4H); de 2,90 à 3,05 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,13 (mt : 1H); 3,38 (mt : 1H); de 3,50 à 3,60 (mt : 1H); 3,56 (d, J = 5 Hz : 2H); 3,90 (mt : 2H); 4,04 (d, J = 13,5 Hz : 2H); 4,21 (mt : 2H); 4,40 (d, J = 13,5 Hz : 2H); 4,78 (s : 1H); 7,14 (mt : 2H); 7,27 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,30 à 7,55 (mt : 8H)].

Exemple 100

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,015 g de diéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 4 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,03 (t, J = 7 Hz : 6H); 2,50 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,50 (s : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,99 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 101

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,026 g de N-(hydroxyéthyl)pipérazine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,032 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl){4-[4-(hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,40 à 2,60 (mt : 8H); 2,54 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 2,80 (s : 3H); 3,44 (s : 2H); 3,60 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 3,84 (mt :

2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 102

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 4 jours à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,023 g de 2(RS),6(RS)-diméthylpipéridine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,024 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(2(RS),6(RS)-diméthylpipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, mélange d'isomères, forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 353 K, δ en ppm) : de 1,20 à 1,45 (mt : 2H); 1,60 (d, J = 7 Hz : 6H); de 1,80 à 2,10 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,17 (mt : 2H); 3,90 (mt : 2H); 4,34 (d large, J = 16 Hz : 1H); 4,40 (mt : 2H); 4,43 (d large, J = 16 Hz : 1H); 4,62 (s : 1H); 6,82 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,50 (mt : 8H)].

Exemple 103

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 4 jours à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,024 g de pipérazin-2-one. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange

éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,022 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,62 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 2,80 (s : 3H); 3,11 (s : 2H); 3,34 (mt : 2H); 3,51 (s : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 5,76 (mf : 1H); 6,84 (t large, J_{HF} = 9 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 104

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,020 g de L-prolinol. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,028 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl){4-[(2S)-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,50 à 2,00 (mt : 4H); 2,24 (mt : 1H); 2,71 (mt : 1H); 2,80 (s : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,28 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,65 (d, J = 11 et 4 Hz : 1H); 3,84 (mt : 2H); 3,91 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 105

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,023 g de (2S)-(méthoxyméthyl)pyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8

cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 6 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,037 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl){4-[(2S)-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,66 (mt : 2H); 1,90 (mt : 1H); 2,16 (mt : 1H); 2,68 (mt : 1H); 2,80 (s : 3H); 2,89 (mt : 1H); de 3,25 à 3,45 (mt : 4H); 3,31 (s : 3H); 3,84 (mt : 2H); 4,04 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 106

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,020 g de 2(RS),5(RS)-diméthylpyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 6 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,024 g de 1-{{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(2(RS),5(RS)-diméthylpyrrolidin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, mélange d'isomères, forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 1,68 (d, J = 7 Hz : 6H); de 2,00 à 2,15 (mt : 4H); 2,82 (s : 3H); 3,22 (mt : 2H); 3,92 (mt : 2H); 4,30 (s : 2H); 4,33 (mt : 1H); 4,45 (d, J = 16,5 et 3 Hz : 1H); 4,63 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,00 (mt : 2H); de 7,20 à 7,55 (mt : 8H)].

Exemple 107

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)}-[4-(chlorométhyl)phényl]-4-(chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,023 g de L-prolinamide. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 5 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,028 g de 1-{(R*)}-[4-(chlorophényl)[4-((2S)-carbamoylpyrrolidin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,65 à 1,85 (mt : 2H); 1,92 (mt : 1H); de 2,15 à 2,35 (mt : 2H); 2,80 (s : 3H); 3,00 (mt : 1H); 3,16 (dd, J = 10 et 5,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 2H); 3,89 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 4,33 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 5,23 (mf : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); 7,17 (mf : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 108

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 4 jours à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)}-[4-(chlorométhyl)phényl]-4-(chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,021 g de diéthanolamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 8 cm), en éluant avec 80 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 2,5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,004 g de 1-{(R*)}-[4-(chlorophényl)[4-(dihydroxyéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,69 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,61 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 3,65

(s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 109

A une solution de 0,24 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, dans 5 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,055 g d'imidazole. Après 3 heures de reflux, le mélange est additionné de 5 mg d'iodure de sodium. Après 20 heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, puis chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 20 cm), en éluant avec 120 cm³ de dichlorométhane sans fractionner, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (98/2 puis 96/4 en volumes), en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 12 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,039 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche.

Exemple 110

On opère comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 0,50 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5 mg d'iodure de sodium, 15 cm³ de dichlorométhane, et 0,190 g de pyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 20 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,28 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.

$[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = +26,8^\circ \pm 0,8$ ($c = 0,5 \%$; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

- 5 Le 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(3,5\text{-difluorophényl})(\text{méthylsulfonyl})\text{méthylène}]\text{azétidine}$, isomère forme B, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$ et 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(S)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$, de 8,2 g de 4-diméthylaminopyridine, de 150 cm^3 de dichlorométhane, et 3,2 cm^3 de chlorure de méthanesulfonyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm^3 . Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,50 g de 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(3,5\text{-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène}]\text{azétidine}$, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.
- 10
- 20 Le mélange des 2 diastéréoisomères 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$, et 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorométhyl)phényl}]\text{-(4-chlorophényl)méthyl}\}$ -3- $\{[(S)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{[(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$ et 1- $\{(R^*)\text{-}[4\text{-(chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{[(S)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}]\text{azétidin-3-ol}$, de 250 cm^3 de dichlorométhane, et 3,1 cm^3 de chlorure de thionyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de
- 25
- 30

0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 87, à partir de 18,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthylsulfonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidine, 150 cm³ de toluène anhydre, et 100 cm³ d'une solution à 20% dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol, et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl])azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 3-acétoxy-1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}\}$ azétidine, et 3-acétoxy-1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}\}$ azétidine, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 40, à partir de 11,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 350 cm³ de tétrahydrofurane, 34 cm³ d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane, de 11,2 g de 1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ azétidin-3-one, isomère forme B, et 5,5 cm³ de chlorure d'acétyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 21 g d'une meringue crème encore impure que l'on chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 11 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes B) 3-acétoxy-1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{(R)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}\}$ azétidine, et 3-acétoxy- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ -3- $\{(S)\text{-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl}\}$ azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ azétidin-3-one, isomère forme B, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 40, à partir de 8,7 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 350 cm³ de dichlorométhane, de 14,2 cm³ de diméthylsulfoxyde, de 29,0 g de 1- $\{(R^*)\text{-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}\}$ azétidin-3-ol, isomère forme B, et 43 cm³ de triéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 7 à 25 sont

réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de 1-
{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère
forme B, sous la forme d'une huile orange.

Le 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol,
5 isomère forme B, peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY
A.R. et coll., dans J. Heterocycl. Chem., (1994), 271, à partir de 25,5g de (-)-4-[1-
(R*)-amino-1-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, de 250 cm³ d'éthanol,
7,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium, et 7,7 cm³ d'épibromhydrine. On obtient 29 g
de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol,
10 isomère forme B, sous la forme d'une huile jaune.

Le (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé
en effectuant deux recristallisations successives des cristaux blancs (3,4 g) nommés
« cristaux A » de l'exemple 87, dans 68 cm³ d'éthanol à 5% d'eau au reflux. Les
cristaux obtenus sont filtrés, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On
15 obtient 2,2 g de D-(-)-tartrate de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate
de méthyle, sous la forme de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm³ d'acétate
d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N,
agitée, puis décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur
sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient
20 1,9 g de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la
forme d'un solide blanc. $[\alpha]_{20^{\circ}\text{C}, 365\text{ nm}} = -58,1^{\circ} \pm 1$ (c = 0,5%)

Exemple 111

On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réac-
tionnel pendant 48 heures à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-
25 (chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-
sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et
0,030 cm³ de N-méthylpipérazine. Le produit brut est chromatographié sur une
colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur

5 cm), en éluant avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 3 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 4 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,28 (s : 3H); 2,44 (mf : 8H); 2,80 (s : 3H); 3,45 (s : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,99 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

10 Exemple 112

On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 48 heures à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,030 cm³ de L-Prolinol. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 5 cm), en éluant avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 3 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,025 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl){4-[(2S)-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,80 à 2,00 (mt : 4H); 2,24 (mt : 1H); 2,72 (mt : 1H); 2,80 (s : 3H); 2,94 (mt : 1H); 3,28 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,65 (d, J = 10,5 et 3,5 Hz : 1H); 3,85 (mt : 2H); 3,92 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 113

On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 48 heures à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,030 cm³ de D-Prolinol. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 5 cm), en éluant avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 3 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,029 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl){4-[(2R)-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl-méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,50 à 2,00 (mt : 4H); 2,24 (mt : 1H); 2,71 (mt : 1H); 2,81 (s : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,28 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,44 (t dédoublé, J = 10,5 et 2,5 Hz : 1H); 3,66 (dd, J = 10,5 et 3,5 Hz : 1H); 3,85 (mt : 2H); 3,92 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 114

On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 48 heures à 20°C, à partir de 0,05 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 1,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,030 cm³ de morpholine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 5 cm), en éluant avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 3 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,047 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300

MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,40 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,43 (s : 2H); 3,69 (mt : 4H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, $J = 8,5$ et $2,5$ Hz : 1H); 6,99 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 115

- 5 On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 48 heures à 20°C , à partir de 0,05 g de 1- $\{(R^*)$ -[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, $1,0\text{ cm}^3$ de dichlorométhane, et $0,030\text{ cm}^3$ de thiomorpholine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de
- 10 gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 8 mm, hauteur 5 cm), en éluant avec 50 cm^3 de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 3 cm^3 dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 2 à 9 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,047 g de 1- $\{(R^*)$ -(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-
- 15 4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 2,60 à 2,75 (mt : 8H); 2,81 (s : 3H); 3,44 (s : 2H); 3,85 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, $J = 8,5$ et $2,5$ Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

20 Exemple 116

- On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, mais en agitant le mélange réactionnel pendant 48 heures à 20°C , à partir de 0,200 g de 1- $\{(R^*)$ -[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, $5,0\text{ cm}^3$ de dichlorométhane, et
- 25 0,120 g de pipérazin-2-one. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 10 cm), en éluant avec 50 cm^3 de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 5 cm^3 dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 3 à 13 sont réunies puis concentrées à sec sous pres-

sion réduite (2,7 kPa). On obtient 0,090 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-on-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 117

- 5 On opère comme il est décrit dans l'exemple 110, à partir de 0,200 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,120 g de 3,3-diméthylpipéridine. Le produit brut est chromatographié sur une
10 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 10 cm), en éluant avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes), en recueillant des fractions de 5 cm³ dès l'utilisation de ce mélange éluant. Les fractions 4 à 11 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,120 g de 1-{(R*)-(4-chlorophé-
15 nyl)[4-(3,3-diméthylpipéridinyl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophé- nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 118

- On opère comme dans l'exemple 110, en agitant pendant 72 heures à 20°C, à partir de 0,200 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-
20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5,0 cm³ de dichlorométhane, et 0,080 g d'imidazole. Le mélange réactionnel est directement chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 10 cm), en éluant avec 100 cm³ de dichlorométhane sans fractionner, puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (98/2 puis 96/4 en
25 volumes), en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 5 à 12 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,035 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophé-

nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une poudre blanche. $[\alpha]^{20}_D = -6,7^\circ$ ($c = 0,5\%$ dichlorométhane)

Exemple 119

A une suspension de 6,12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 5,15 g
5 de 5-(méthylsulfonylméthyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle dans 200 cm³ de
tétrahydrofurane, sous atmosphère d'argon, refroidie à -70°C, on ajoute 2,47 g de
tert-butylate de potassium. Le mélange est agité 1 heure 30 à une température voisine
de -70°C, puis on ajoute 1,7 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle en solution dans
8 cm³ d'éther éthylique. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de -70°C
10 le mélange est laissé revenir à température ambiante, puis on ajoute 80 cm³ d'eau
distillée. Le mélange est concentré au rotavapor jusqu'au tiers de son volume initial,
puis est extrait par 500 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 3
fois 80 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous
pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel
15 de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, diamètre 7,5 cm, hauteur 35 cm), en éluant
sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle
(70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 19 à 29
sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,6 g
de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-
20 yl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ¹H (400
MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,91 (s : 3H); 3,88 (s : 3H); 4,08 (mt : 2H); 4,37 (mt : 2H); 4,53 (s :
1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 9H); 7,71 (d, $J = 3,5$ Hz : 1H)].

Les fractions 34 à 48 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite
(2,7 kPa). On obtient 2,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-
25 [(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS) sous forme
d'une poudre crème [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,87 (s :
3H); 2,89 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 2,96 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 3,21 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 3,76 (d, $J = 8$ Hz :
1H); 3,82 (s : 3H); 4,55 (s : 1H); 4,86 (s : 1H); 6,86 (s : 1H); de 7,35 à 7,45 (mt : 9H); 7,73 (d,
 $J = 4$ Hz : 1H)].

Le 5-(méthylsulfonylméthyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 16 g de 5-bromométhyl-thiophène-2-carboxylate de méthyle dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à température ambiante, 6,94 g de méthanesulfinate de sodium. La suspension est agitée 2 heures 30 au reflux, puis après addition de 50 cm³ d'éthanol est agitée à nouveau 3 heures au reflux. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu obtenu est additionné de 150 cm³ d'eau distillée, puis est extrait par 2 fois 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 100 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 14 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide jaune fondant vers 133°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : 3,05 (s : 3H); 4,22 (mt : 2H); 4,40 (mt : 2H); 4,98 (s large : 1H); 7,30 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,39 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,50 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,66 (d, J = 3,5 Hz : 1H)].

Le 5-bromométhyl-thiophène-2-carboxylate de méthyle peut être préparé selon Curtin M. L., Davidsen, S. K., Heyman H. R., Garland R. B., Sheppard G. S., J. Med. Chem.; 1998, 41 (1), 74-95.

Exemple 120

A une solution de 163,5 mg du chlorhydrate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-hydroxycarbonylthièn-5-yl)méthylène]azétidine dans 3 cm³ de dichlorométhane, à température ambiante, on ajoute 47 µl de *N,N'*-diisopropylcarbodiimide, 3,66 mg de 4-diméthylaminopyridine et 60 µl d'isobutylamine. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante, puis chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm), en éluant par un mélange dichlorométhane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes). On obtient ainsi 60 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthièn-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,97 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,88 (mt : 1H); 2,90 (s : 3H); 3,25 (t, J = 7 Hz : 2H);

4,08 (mt : 2H); 4,36 (mt : 2H); 4,52 (s : 1H); 4,56 (t large, J = 7 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

Le chlorhydrate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-hydroxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine peut être préparé de la manière suivante : à
5 une solution de 14 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine dans 250 cm³ de d'acide acétique, à température ambiante, on ajoute 250 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est agité pendant 38 heures à une température de 50°C, puis est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Par trois fois le résidu est additionné de 250 cm³ de
10 toluène et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après trituration du résidu dans 400 cm³ d'éther éthylique on obtient 14,2 g du chlorhydrate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-hydroxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine sous forme d'une poudre beige.

Exemple 121

15 A une solution de 0,92 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one et 0,75 g de [(3-méthoxycarbonylphényl)méthyl]méthylsulfone dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne, sous atmosphère d'argon, refroidie à -70°C, on ajoute 0,37 g de tert-butylate de potassium et agite 2 heures à -70°C. On ajoute ensuite 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N et on laisse le mélange revenir à température ambiante. Après
20 ajout de 50 cm³ d'acétate d'éthyle, le mélange réactionnel est décanté, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 50 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'azote par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des
25 fractions de 120 cm³. Les fractions 11 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 10 cm³ d'éther isopropylique et 30 cm³ de pentane. On obtient ainsi 0,30 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,73 (s : 3H); 3,05 (AB, J =

9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,63 (s : 1H); 3,79 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,95 (s : 3H); 4,32 (s : 1H); 4,59 (s : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,51 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,94 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,10 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,32 (s large : 1H)].

Exemple 122

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,66 g de méthyl-(pyridin-4-yl-méthyl)sulfone et 1,18 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 50 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) comme éluant et en
- 10 recueillant des fractions de 120 cm³, 0,20 g d'un solide blanc. Celui-ci est repris par 20 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après filtration, essorage et séchage, on obtient 0,16 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]-azétidin-3-ol [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,76 (s : 3H); 3,03 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,53 (s : 1H); 3,83 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,51
- 15 (s : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 8H); 7,63 (d, J = 6 Hz : 2H); 8,68 (d, J = 6 Hz : 2H)].

La méthyl-(pyridin-4-yl-méthyl)sulfone peut être préparée selon la référence JP43002711

Exemple 123

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,47 g de méthyl-(pyridin-3-yl-méthyl)sulfone et 0,83 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 50 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) comme éluant et en
- 20 recueillant des fractions de 120 cm³, 0,50 g d'un solide blanc. Celui-ci est repris par
- 25 30 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après filtration, essorage et séchage, on obtient 0,40 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]-azétidin-3-ol [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (s : 3H); 3,03 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,28 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,66 (s : 1H); 3,83 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,33 (s : 1H); 4,55

(s : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 8H); 7,37 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H); 8,16 (dt, J = 8 et 2 Hz : 1H); 8,68 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 8,83 (d, J = 2 Hz : 1H)].

La méthyl-(pyridin-3-yl-méthyl)sulfone peut être préparée selon la référence JP43002711.

5 Exemple 124

A une suspension de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μ M) dans 3 cm³ de dichlorométhane, pré-agitée 90 minutes à une température voisine de 20°C, est ajouté à la même température 0,0388 cm³ de N-(3-aminopropyl)morpholine. La
10 suspension est agitée à une température voisine de 20 °C pendant 22 heures, puis filtrée sur fritté. Le résidu solide est relavé avec 2 fois 1,5 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 60 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide
15 sous forme d'une meringue jaune pâle.

Le 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide peut être également préparé de la manière suivante : A une solution de 300 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque dans 10 cm³ de dichlo-
20 rométhane anhydre (sur chlorure de calcium) et 5 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,083 cm³ de N-(3-aminopropyl)morpholine, 110 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)3-éthylcarbodiimide et 5 mg de 4-diméthylaminopyridine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 22
25 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris avec 25 cm³ de dichlorométhane, lavé avec 2 fois 20 cm³ d'une solution saturée aqueuse de bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient

ainsi 400 mg d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sous pression d'azote (0,8 bar) sur 60 cm³ de silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,2 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 130 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide sous forme d'une poudre blanche cristalline [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,68 (mt : 2H); de 2,25 à 2,40 (mt : 6H); 2,97 (s : 3H); de 3,20 à 3,35 (mt : 2H); 3,57 (t, J = 4,5 Hz : 4H); 3,81 (mt : 2H); 4,22 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,53 (t, J = 5,5 Hz : 1H)].

Exemple 125

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 µM) et 0,033 cm³ de N,N-diméthyl-1,3-propanediamine. On obtient ainsi 52 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,65 (mt : 2H); 2,18 (s : 6H); de 2,20 à 2,35 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); de 3,25 à 3,45 (mt : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,80 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,57 (t, J = 5,5 Hz : 1H)].

Exemple 126

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 µM) et 0,0333 cm³ 1-(aminoéthyl)pyrrolidine. On obtient ainsi 39 mg de 3-({1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, d en ppm) : de 1,80 à 2,00 (mt : 4H); 2,97 (s : 3H); 3,20 (mt : 6H); 3,57 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,80 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,77 (s : 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,87 (s large : 1H); 7,90 (d large, J = 7,5 Hz : 1H)].

Exemple 127

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μM) et 0,033 cm^3 1-(diméthylamino)2-propylamine. On obtient ainsi 49 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : 1,13 (d, J = 6,5 Hz : 3H); de 2,10 à 2,25 (mt : 1H); 2,15 (s : 6H); 2,38 (dd, J = 13 et 8 Hz : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,80 (mt : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,83 (s large : 1H); 7,87 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,16 (d large, J = 8 Hz : 1H)].

Exemple 128

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μM) et 0,026 cm^3 de pipéridine. On obtient ainsi 56 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : de 1,45 à 1,70 (mt : 6H); de 2,90 à 3,05 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); 3,19 (mf : 1H); 3,57 (mf : 1H); 3,85 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,80 (s : 1H); de 7,30 à 7,55 (mt : 12H)].

Exemple 129

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μ M) et 0,0265 cm³ d'isobutylamine. On obtient ainsi 46 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide sous forme d'une poudre blanche

5 [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 0,89 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,85 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,09 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,84 (s large : 1H); 7,88 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,51 (t, J = 6 Hz : 1H)].

10 Exemple 130

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μ M) et 0,0316 cm³ de N-(3-aminopropyl)imidazole. On obtient ainsi 54 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide sous forme d'une meringue jaune

15 [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,97 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,81 (mt : 2H); 4,02 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); de 6,85 à 6,95 (mt : 2H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,84 (s large : 1H); 7,88 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,56 (t, J = 5,5 Hz : 1H)].

20

Exemple 131

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μ M) et 0,030 cm³ de N,N-(diméthyl)éthylènediamine. On obtient ainsi 53 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthyl-amino-éthyl)benzamide sous forme d'une meringue ocre

25 [Spectre de R.M.N. ¹H (400

MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 2,18 (2s : 6H); de 2,35 à 2,45 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); de 3,25 à 3,50 (mt : 2H); 3,81 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,43 (t, J = 6,5 Hz : 1H)].

5 Exemple 132

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 µM) et 0,0141 cm³ de méthyl-hydrazine. On obtient ainsi 42 mg de N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque sous forme d'une meringue jaune pâle [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 2,96 (s : 3H); 3,18 (s large : 3H); 3,83 (mt : 2H); 4,22 (mt : 2H); 4,80 (s large : 2H); de 7,35 à 7,65 (mt : 12H)].

Exemple 133

15 On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 µM) et 0,0345 cm³ de N-(2-aminoéthyl)morpholine. On obtient ainsi 62 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide sous forme
20 d'une meringue ocre [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : de 2,30 à 2,45 (mt : 4H); 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,98 (s : 3H); 3,38 (mt : 2H); de 3,50 à 3,65 (mt : 4H); 3,82 (mt : 2H); 4,24 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,85 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 8,45 (t, J = 6,5 Hz : 1H)].

25 Exemple 134

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 150 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (165 μ M) et 0,0396 cm³ de 2-(aminométhyl)N-éthyl-pyrrolidine. On obtient ainsi 58 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide sous forme d'une meringue ocre.

Le 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide peut être également préparé dans les conditions décrites dans l'exemple 126 à partir de 700 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (770 μ M), 0,324 cm³ de triéthylamine et 0,25 cm³ de 2-(aminométhyl)N-éthyl-pyrrolidine. On obtient ainsi 370 mg d'un solide que l'on purifie par chromatographie sous pression d'azote (0,7 bar) sur 100 cm³ de silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 160 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,04 (t, J = 7 Hz : 3H); de 1,50 à 1,70 (mt : 3H); 1,78 (mt : 1H); 2,14 (mt : 1H); 2,28 (mt : 1H); 2,59 (mt : 1H); 2,83 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 1H); 3,82 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,86 (s large : 1H); 7,85 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,41 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Exemple 135

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)

benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M) et 0,023 cm³ de néo-pentylamine. On obtient ainsi 69 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, d en ppm) : 0,90 (s : 9H); 2,98 (s : 3H); 3,11 (d, J = 6,5 Hz : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,37 (t, J = 6,5 Hz : 1H)].

Exemple 136

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl) benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M) et 0,025 cm³ d'amino-méthyl-cyclohexane. On obtient ainsi 44 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, d en ppm) : 0,92 (mt : 2H); 1,17 (mt : 4H); de 1,45 à 1,80 (mt : 5H); 2,97 (s : 3H); 3,10 (d, J = 6 Hz : 2H); 3,80 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,47 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Exemple 137

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl) benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M), 0,026 cm³ de triéthylamine et 21 mg de chlorhydrate d'amino-méthyl-cyclopropane. On obtient ainsi 68 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide sous forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, d en ppm) : 0,24 (mt : 2H); 0,44 (mt : 2H); 1,03 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,15 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d,

$J = 8,5 \text{ Hz} : 4\text{H}$); 7,46 (d, $J = 8,5 \text{ Hz} : 4\text{H}$); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,86 (s large : 1H); 7,89 (d large, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,64 (t, $J = 6 \text{ Hz} : 1\text{H}$)].

Exemple 138

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide
 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (121 μM) et 0,023 cm^3 de 2-méthyl-butylamine. On obtient ainsi 49 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : de 0,80 à 0,95 (mt : 6H); de 1,05 à
 10 1,20 (mt : 1H); 1,41 (mt : 1H); 1,64 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,06 (mt : 1H); 3,19 (mt : 1H); 3,81 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, $J = 8 \text{ Hz} : 4\text{H}$); 7,46 (d, $J = 8 \text{ Hz} : 4\text{H}$); de 7,35 à 7,60 (mt : 2H); 7,84 (s large : 1H); 7,87 (d large, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,49 (t, $J = 5,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$)].

Exemple 139

15 On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (121 μM) et 0,028 cm^3 de 2-méthyl-phénéthylamine. On obtient ainsi 42 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide sous forme d'une pâte jaune
 20 [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : 1,24 (d, $J = 7 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 2,97 (s : 3H); 3,07 (mt : 1H); de 3,20 à 3,50 (mt : 2H); 3,80 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,80 (s : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 5H); 7,38 (d, $J = 8 \text{ Hz} : 4\text{H}$); 7,47 (d, $J = 8 \text{ Hz} : 4\text{H}$); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,77 (s large : 1H); 7,79 (d large, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,55 (t, $J = 6 \text{ Hz} : 1\text{H}$)].

25 Exemple 140

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl) benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M) et 0,020 cm³ de tétrahydrofurfurylméthylamine. On obtient ainsi 42 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydrofuran-2-ylméthyl)benzamide sous forme d'une pâte jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,58 (mt : 1H); de 1,75 à 2,00 (mt : 3H); 2,98 (s : 3H); de 3,20 à 3,40 (mt : 2H); 3,63 (mt : 1H); 3,77 (mt : 1H); 3,82 (mt : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H); de 7,50 à 7,60 (mt : 2H); 7,84 (s large : 1H); 7,88 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,60 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Exemple 141

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl) benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M) et 39 mg de 2,2-diphényléthylamine. On obtient ainsi 39 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide sous forme d'une pâte jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 2,95 (s : 3H); 3,77 (mt : 2H); 3,90 (dd, J = 8 et 6,5 Hz : 2H); 4,22 (mt : 2H); 4,42 (t, J = 8 Hz : 1H); 4,79 (s : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 10H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz : 4H); 7,70 (mt : 2H); 8,56 (t, J = 6,5 Hz : 1H)].

Exemple 142

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl) benzoïque activé sur résine TFP (121 μ M) et 19 mg de 2-éthyl-butylamine. On obtient ainsi 47 mg de 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide sous forme d'une poudre jaune

pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : 0,86 (t, $J = 7$ Hz : 6H); de 1,20 à 1,40 (mt : 4H); 1,50 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,19 (t, $J = 6$ Hz : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,24 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz : 4H); 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,86 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,42 (t, $J = 6$ Hz : 1H)].

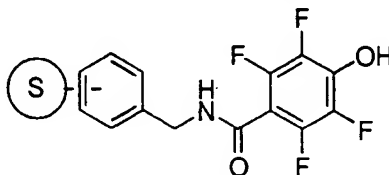
Exemple 143

On opère dans les conditions décrites dans l'exemple 124 à partir de 110 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP (121 μM), 0,026 cm^3 de triéthylamine et 39 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 4-aminométhyl-cyclohexanecarboxylique. On obtient ainsi 47 mg de l'ester méthylique de l'acide 4-{{3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino}-méthyl}-cyclohexanecarboxylique sous forme d'une pâte jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt : 2H); de 1,20 à 1,40 (mt : 2H); 1,52 (mt : 1H); de 1,70 à 2,00 (mt : 4H); 2,27 (mt : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,12 (t, $J = 6,5$ Hz : 2H); 3,60 (s : 3H); 3,80 (mt : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,79 (s : 1H); 7,36 (d, $J = 8$ Hz : 4H); 7,46 (d, $J = 8$ Hz : 4H); de 7,45 à 7,60 (mt : 2H); 7,83 (s large : 1H); 7,87 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,50 (t, $J = 6$ Hz : 1H)].

L'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque activé sur résine TFP peut être préparé dans les conditions suivantes : A une suspension de 1,07 g de résine TFP (fonction phénol libre, 1,1 mmole/g, soit 1,17 mM) dans 15 cm^3 de diméthylformamide anhydre, préagitée pendant 10 minutes à une température voisine de 20°C, est ajouté, à la même température, 1,18 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 14 mg de 4-diméthylaminopyridine, puis après 10 minutes d'agitation à la même température, 0,185 cm^3 de 1,3-diisopropylcarbodiimide. Après 23 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, la

résine est lavée avec 45 cm³ de diméthylformamide, 45 cm³ de tétrahydrofurane, 45 cm³ de dichlorométhane, puis séchée sous vide à poids constant. On obtient ainsi 1,5 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)benzoïque activé sur résine TFP sous forme d'une résine jaune pâle.

- 5 La résine TFP (structure ci-dessous) peut être préparée de la manière suivante :



- A une suspension de 2 g de résine aminométhyl polystyrène commerciale (0,39 mmol/g; 0,78 mmol) dans 15 cm³ de diméthylformamide, pré-agitée 5 minutes à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 492 mg de diisopropyl-
- 10 carbodiimide, 819,3 mg d'acide 2,3,5,6-tétrafluoro-4-hydroxy-benzoïque et 50 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après environ 20 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, et la résine est rincée avec 3 fois 20 cm³ de diméthylformamide, 3 fois 20 cm³ de tétrahydrofurane et 3 fois 20 cm³ de dichlorométhane. La résine obtenue est séchée sous pression réduite à une température voisine
- 15 de 40°C. La résine obtenue est ensuite agitée, à une température voisine de 20°C, pendant environ 20 heures, en suspension dans un mélange pipéridine/diméthylformamide (10/90 en volumes). La suspension est filtrée, et la résine est rincée avec 3 fois 20 cm³ de diméthylformamide, 3 fois 20 cm³ de tétrahydrofurane et 3 fois 20 cm³ de dichlorométhane. La résine obtenue est séchée sous pression réduite
- 20 à une température voisine de 40°C et est utilisée en l'état.

Exemple 144

- Une solution de 76 mg de l'ester ter-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)phényl]-
- 25 piperazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique dans 2,5 cm³ d'acide formique est agitée 1 heure à une température voisine de 45°C. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C, repris avec 10 cm³

d'acétate d'éthyle et alcalinisé avec 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est lavée avec 10 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 51 mg de

5 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-éthanone sous forme d'une laque beige [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, d en ppm) : de 1,95 à 2,25 (mf étalé : 2H); 2,77 (s : 3H); de 3,10 à 3,30 (mt : 4H); de 3,50 à 3,60 (mt : 2H); 3,56 (s large : 2H); de 3,75 à 3,90 (mt : 4H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (d large, J = 8 Hz :

10 1H); 6,91 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 7,01 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

Exemple 145

A 108,5 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 1,02 g d'EDCI supporté (5 mM), 44 mg de N-Boc-glycine puis

15 10 cm³ de dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. La résine est rincée avec 3 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats réunis sont lavés avec 20 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur verre fritté, et concentrés à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 143 mg de l'ester ter-

20 butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique sous forme d'une laque crème [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,40 (s : 9H); 2,93 (s : 3H); de 3,05 à 3,20 (mt : 4H); 3,57 (mt : 4H); 3,80 (mt : 2H); 3,84 (d, J = 6 Hz : 2H); 4,19 (mt : 2H); 4,78 (s : 1H); 6,79 (t, J = 6 Hz : 1H); 6,82 (d, J = 8

25 Hz : 1H); 6,93 (s large : 1H); 6,99 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 7,27 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H)].

Le réactif EDCI supporté est commercial, et peut être également préparé selon la référence suivante : M. Desai, L. Stramiello, *Tetrahedron Letters*, 34, 48, 7685-7688 (1993).

Exemple 146

Une solution de 81 mg de l'ester ter-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique dans 2,5 cm³ d'acide formique est
5 agitée 1 heure à une température voisine de 45°C. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C, repris avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle et alcalinisé avec 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est lavée avec 10 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré à sec sous pression
10 réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 58 mg de 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone sous forme d'une laque beige [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, d en ppm) : de 1,95 à 2,15 (mf étalé : 1H); 2,51 (s large : 3H); 2,77 (s : 3H); de 3,10 à 3,30 (mt : 4H); 3,49 (s large : 2H);
15 3,58 (mt : 2H); de 3,75 à 3,90 (mt : 4H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,83 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,90 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 7,00 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

Exemple 147

A 108,5 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température
20 voisine de 20°C, 1,02 g d'EDCI supporté (5 mM), 47,3 mg de N-Boc-sarcosine puis 10 cm³ de dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. La résine est rincée avec 3 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats réunis sont lavés avec 20 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur verre fritté, et concentrés à sec sous pression réduite
25 (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 143 mg de l'ester ter-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique sous forme d'une laque crème [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm). Nous observons un mélange de rotamères à température ambiante; 1,31 et 1,41

(2s : 9H en totalité); 2,78 et 2,81 (2s : 3H en totalité); 2,93 (2s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mf : 4H); de 3,45 à 3,65 (mt : 4H); 3,80 (mt : 2H); 4,06 et 4,09 (2s : 2H en totalité); 4,19 (mt : 2H); 4,78 (s : 1H); 6,83 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,93 (s large : 1H); 7,00 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 7,27 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H)].

Exemple 148

A 54,25 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 2 cm³ de dichlorométhane puis 11 mg d'isothiocyanate de méthyle.

Après 6 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,05 cm³ d'eau. Après 15 minutes d'agitation à la même température, le milieu réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 61 mg du N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine-1-carbothioic sous forme d'une laque beige [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, d en ppm) : 2,77 (s : 3H); 3,20 (d, J = 5 Hz : 3H); 3,32 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 3,81 (mt : 2H); 4,00 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 5,63 (q large, J = 5 Hz : 1H); 6,80 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,85 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 6,94 (s large : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 5H); 7,32 (d, J = 8 Hz : 4H)].

Exemple 149

A 54,25 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 2 cm³ de dichlorométhane puis 11,5 mg d'isocyanate de méthyle.

Après 4 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,05 cm³ d'eau. Après 15 minutes d'agitation à la même température, le milieu réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré sur papier, et concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi

66 mg du N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine-1-carboxylique sous forme d'une laque beige [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , d en ppm) : 2,75 (s : 3H); 2,85 (d, $J = 5 \text{ Hz}$: 3H); 3,19 (t large, $J = 5,5 \text{ Hz}$: 4H); 3,52 (t large, $J = 5,5 \text{ Hz}$: 4H); 5 3,80 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,45 (q large, $J = 5 \text{ Hz}$: 1H); 4,49 (s : 1H); 6,81 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 6,89 (dd, $J = 8$ et $2,5 \text{ Hz}$: 1H); 6,98 (s large : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 5H); 7,32 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 4H)].

Exemple 150

A 54,25 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C , 2 cm^3 de pyridine puis 10,4 mg de chloroformate de méthyle. Après 6 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C , le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C . Le résidu obtenu est repris avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et 5 cm^3 d'eau. Après décantation, 15 la phase organique est lavée avec 2 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C . On obtient ainsi 62 mg de l'ester de méthyle de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine-1-carboxylique sous forme d'une laque beige [Spectre de R.M.N. ^1H (400 20 MHz, CDCl_3 , d en ppm) : 2,75 (s : 3H); 3,15 (t large, $J = 5,5 \text{ Hz}$: 4H); 3,62 (mt : 4H); 3,74 (s : 3H); 3,80 (mt : 2H); 4,32 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,81 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 6,90 (dd, $J = 8$ et $2,5 \text{ Hz}$: 1H); 6,99 (s large : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

Exemple 151

A une solution de 54,25 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine dans 2 cm^3 de 1,2-dichloroéthane est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C , 32 mg d'acétoxyborohydrure de sodium puis 22 mg d'isobutyraldéhyde. Après 4 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C , on ajoute au milieu réactionnel 3 cm^3 de

dichlorométhane et 2 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Après décantation, la organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 63 mg de la 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-piperazine sous forme d'une laque beige

5 [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, d en ppm) : 0,92 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,82 (mt : 1H); 2,14 (d, J = 8 Hz : 2H); 2,54 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 2,75 (s : 3H); 3,18 (t, J = 5,5 Hz : 4H); 3,81 (mt : 2H); 4,32 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,78 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,89 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (s large : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 5H); 7,32 (d,

10 J = 8 Hz : 4H)].

Exemple 152

A une solution de 54 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine dans 2 cm³ de 1,2-dichloroéthane est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 32 mg d'acétoxyborohydrure de sodium puis 13 mg d'acétaldéhyde. Après 21 heures d'agitation, à une

15 température voisine de 20°C, on ajoute au milieu réactionnel 2 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec 2 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées à sec sous pression réduite

20 (1 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 60 mg d'un résidu solide qui est repris avec 2 cm³ de méthanol et 0,5 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est déposée sur une cartouche de silice (500 mg de phase SCX). La cartouche est lavée avec 5 cm³ de méthanol, puis le produit attendu est élué avec 5 cm³ de méthanol ammoniacal (2N) puis 5 cm³ de méthanol supplémentaire. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 30°C. On ob-

25 tient ainsi 42 mg de la 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-piperazine sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, d en ppm) : 1,14 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 2,48 (q, J = 7,5 Hz : 2H); 2,60 (t large, J = 5 Hz : 4H); 2,77 (s : 3H); 3,22 (t large, J = 5 Hz

: 4H); 3,82 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,79 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,91 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 6,98 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

Exemple 153

A 54 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 2 cm³ de pyridine puis 11,5 mg d'anhydride acétique. Après 23 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec 2 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 52 mg de 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine sous forme d'une meringue beige [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, d en ppm) : 2,16 (s : 3H); 2,77 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 4H); 3,63 (t large, J = 5,5 Hz : 2H); 3,78 (t large, J = 5,5 Hz : 2H); 3,82 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,92 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 7,02 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

Exemple 154

A 54 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-piperazine est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 511 mg d'EDCI supporté (2,5 mM), 11,5 mg de N,N-diméthylglycine puis 5 cm³ de dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute 35 mg de N,N-diméthylglycine. Après 96 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. La résine est rincée avec 3 fois 2,5 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats réunis sont lavés avec 10 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, et concentrés à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 53 mg de la 1-[4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-

méthyl)phényl]-piperazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone sous forme d'une meringue beige [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,20 (s : 6H); 2,94 (s : 3H); 3,12 (s : 2H); 3,16 (mt : 4H); 3,58 (mt : 2H); 3,68 (mt : 2H); 3,80 (mt : 2H); 4,19 (mt : 2H); 4,78 (s : 1H); 6,81 (d large, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 6,93 (s large : 1H); 6,99 (dd, $J = 8$ et $2,5 \text{ Hz}$: 1H); 7,26 (t, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 7,36 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 4H); 7,46 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 4H)].

Exemple 155

Une solution de 320 mg de l'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}méthanesulfonylméthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique dans 5 cm^3 d'acide formique est agitée 5 heures à une température voisine de 20°C , puis 1 heure à une température voisine de 45°C . Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C , repris avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et alcalinisé avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 10 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C . Le résidu obtenu est purifié par dépôt en solution dans un minimum de dichlorométhane sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 0,5 mm d'épaisseur, 5 plaques de $20 \times 20 \text{ cm}$, éluant : dichlorométhane-méthanol (80-20 en volumes)]. La zone correspondant au produit cherché adsorbé, localisée aux rayons U.V., est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par un mélange dichlorométhane-méthanol (75-25 en volumes). Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 30°C . On obtient ainsi 180 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,77 (s : 3H); 3,05 (mt : 4H); 3,16 (mt : 4H); 3,81 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,79 (d large, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 6,90 (dd, $J = 8$ et $2,5 \text{ Hz}$: 1H); 6,98 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H)].

L'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}méthanesulfonylméthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4 à partir de 1,32 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-
5 hydroxy-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique, de 0,232 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 0,733 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, diamètre 2 cm, hauteur 25 cm) à pression atmosphérique avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99,5-0,5 en
10 volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 0,86 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique sous forme d'une
15 meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,50 (s : 9H); 2,77 (s : 3H); 3,14 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,81 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,49 (s : 1H); 6,81 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,90 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 6,99 (s large : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 5H); 7,32 (d, J = 8 Hz : 4H)].

L'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique peut être préparé selon la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,886 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-méthanesulfonylméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique, de 0,765 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et 1,72 cm³ d'une solution 1,6 M de
25 n.butyllithium dans l'hexane, on obtient 1,37 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique sous forme d'une poudre beige.

L'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-méthanesulfonylméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique peut être préparé selon la manière suivante : en opérant selon le mode

opérateur de l'exemple 10 à partir de 1,55 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-chlorométhylphényl)pipérazine-1-carboxylique et 0,766 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 0,9 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-méthanesulfonylméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique sous forme d'une poudre beige.

- 5 L'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-chlorométhylphényl)pipérazine-1-carboxylique peut être préparé selon la manière suivante : par réaction de 16,4 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxyméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique dans 150 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, avec 29 cm³ de diisopropyléthylamine et 8,7 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle, on obtient après puri-
- 10 fication sur colonne de chromatographie (silice 0,063-0,200 mm, diamètre 6 cm, hauteur 45 cm, fractions de 100 cm³) en éluant avec du dichlorométhane, 15 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-chlorométhylphényl)pipérazine-1-carboxylique sous forme d'une poudre beige.

- L'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxyméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique
- 15 peut être préparé de la manière suivante : par réaction de 15,8 g d'un mélange d'esters tert-butyliques des acides 4-(3-éthoxycarbonylphényl)pipérazine-1-carboxylique et 4-(3-n.butyloxy carbonylphényl)pipérazine-1-carboxylique en solution dans 500 cm³ de THF anhydre, à une température voisine de -10°C, et 102 cm³ d'hydrure de diisobutylaluminium en solution dans le toluène (20% en poids), on obtient 12,8 g de
- 20 l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxyméthylphényl)pipérazine-1-carboxylique sous forme d'une huile beige.

Le mélange d'esters tert-butyliques des acides 4-(3-éthoxycarbonylphényl)pipérazine-1-carboxylique et 4-(3-n.butyloxy carbonylphényl)pipérazine-1-carboxylique peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet WO 9726250.

- 25 Exemple 156

En opérant selon l'exemple 38 (méthode 2), à partir de 0,3 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine et 105 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate dans 10 cm³ d'acéto-

5 nitrile, à une température voisine de 70°C, on obtient 0,24 g de 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sous forme d'une meringue orange [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); de 3,85 à 3,95 (mt : 2H); 3,89 (s : 6H); 4,37 (mt : 2H); 4,67 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,99 (mt : 2H); 7,50 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,97 (d, J = 8 Hz : 4H)].

10 Exemple 157

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 40 à partir de 4,45 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 6,36 g de 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]azétidin-3-one, 2,18 cm³ de chlorure d'acétyle et 17 cm³ d'une solution 1,6 M de n.butyllithium dans l'hexane, on obtient 10,8 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine

15 sous forme d'une meringue jaune pâle [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,03 (s : 3H); 2,96 (s : 3H); de 3,25 à 3,40 (mt : 2H); 3,52 (d large, J = 8 Hz : 1H); de 3,75 à 3,90 (mt : 1H); 3,82 (s : 3H); 3,83 (s : 3H); 4,72 (s : 1H); 5,36 (s : 1H); 7,27 (d, J = 8 Hz : 2H); de 7,35 à 7,45 (mt : 2H); 7,43 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,54

20 (tt, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,81 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,88 (d, J = 8 Hz : 2H)].

La 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée de la même manière que la 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-one (exemple 110) à partir du 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]azétidin-3-ol.

25 Le 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé de la même manière que la 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol (exemple 110) à partir de la bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthylamine.

La bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthylamine peu être préparée de la même manière que le 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle (exemple 87) à partir de la 4,4'-diméthoxycarbonyl-benzophénone.

Exemple 158

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 110, à partir de 40 mg de (RS)-1-
{[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine, 0,25 cm³
de dichlorométhane et 0,0196 cm³ de morpholine, on obtient 35,8 mg de (RS)-4-[4-
((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-
10 méthyl)benzyl]morpholine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H
(400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,41 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,42 (s : 2H); 3,69 (t, J =
4,5 Hz : 4H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz :
1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

- La (RS)-1-{[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophé-
15 nyl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine peut être préparée de
la manière suivante : en opérant selon l'exemple 87, à partir de 415 mg de (RS)-1-{(4-
chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophé-
nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, 5 cm³ de dichlorométhane, 0,19 cm³ de
chlorure de méthane sulfonyle, et 0,53 cm³ de diisopropyléthylamine, on obtient
20 421,2 mg de (RS)-1-{[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine sous
forme d'une meringue crème.

Exemple 159

- A une solution de 33 mg de 1-benzhydryl-3-{[3-(4-bromo-butoxy)phényl]méthane-
25 sulfonyl-méthylène}-azétidine dans 2 cm³ d'acétonitrile anhydre, sont ajoutés succes-
sivement, à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte d'argon, 25 mg

- de carbonate de potassium puis 0,016 cm³ de morpholine. Après 17 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle et 4 cm³ d'eau. La phase organique, séparée, est lavée avec 4 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium,
- 5 filtrée sur verre fritté, puis concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par dépôt en solution dans un minimum de dichlorométhane sur chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 0,5 mm d'épaisseur, 2 plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (92,5-7,5 en volumes)]. La zone correspondant au produit cherché adsorbé,
- 10 localisée aux rayons U.V., est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par un mélange dichlorométhane-méthanol (80-20 en volumes). Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 25,2 mg de 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-butyl)morpholine sous forme d'une meringue jaune pâle [Spectre de
- 15 R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,66 (mt : 2H); 1,81 (mt : 2H); 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,46 (mt : 4H); 2,77 (s : 3H); 3,72 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,84 (mt : 2H); 3,96 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 4,36 (mt : 2H); 4,53 (s : 1H); 6,87 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H); 6,93 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,96 (d, J = 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,35 (mt : 7H); 7,42 (d, J = 8 Hz : 4H)].
- 20 La 1-benzhydryl-3-{[3-(4-bromo-butoxy)phényl]méthanesulfonyl-méthylène}-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 500 mg de 1-benzhydryl-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ de méthyl-éthylcétone, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte d'argon, 0,586 cm³ de 1,4-dibromobutane et 255 mg de carbo-
- 25 nate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 7 heures, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 4 jours. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle, puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 40°C.
- 30 L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur

40 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Les fractions (10 cm³) ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi
5 408,4 mg de 1-benzhydryl-3-[[3-(4-bromo-butoxy)phényl]méthanesulfonyl-méthylène]-azétidine sous forme d'une meringue brune.

Exemple 160

A une solution de 45 mg de 1-benzhydryl-3-[[3-(4-bromo-propyloxy)phényl]méthanesulfonyl-méthylène]-azétidine dans 3,5 cm³ d'acétonitrile anhydre, sont ajoutés
10 successivement, à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte d'argon, 0,110 cm³ de morpholine puis 35 mg de carbonate de potassium. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 40 cm³ d'acétate d'éthyle et 10 cm³ d'eau. La phase organique, séparée, est lavée avec 10 cm³ d'eau, puis 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium,
15 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, puis concentrée à sec sous pression réduite (9 kPa) à une température voisine de 40°C. La laque jaune obtenue est purifiée par dépôt en solution dans un minimum de dichlorométhane sur chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 0,5 mm d'épaisseur, 2 plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (97,5-2,5 en volumes)]. La zone
20 correspondant au produit cherché adsorbé, localisée aux rayons U.V., est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes). Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 33 mg de 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine
25 sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,87 (mt : 2H); 2,37 (mt : 4H); 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,94 (s : 3H); 3,58 (mt : 4H); 3,80 (mt : 2H); 4,02 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,20 (mt : 2H); 4,74 (s : 1H); 6,97 (mt : 3H); 7,22 (t, J = 7,5 Hz : 2H); de 7,25 à 7,40 (mt : 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz : 4H); 7,48 (d, J = 7,5 Hz : 4H)].

La 1-benzhydryl-3-{{3-(4-bromo-propyloxy)phényl}méthanesulfonyl-méthylène}-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 500 mg de 1-benzhydryl-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine dans 10 cm³ de méthyl-éthylcétone, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte d'argon, 0,5 cm³ de 1,3-dibromopropane et 255 mg de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 7 heures, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 4 jours. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle, puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Les fractions (10 cm³) ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 511,1 mg de 1-benzhydryl-3-{{3-(4-bromo-propyloxy)phényl}méthanesulfonyl-méthylène}-azétidine sous forme d'une meringue brune.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine,

de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit
 5 par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes,
 10 barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques, comme antibactériens, antiviraux et antiparasitaires.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par
 15 jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

20 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
25	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg

- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
- Talc.....	10 mg
- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

- 5 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :
- | | |
|---|--------|
| - Composé de formule (I)..... | 50 mg |
| - Lactose..... | 104 mg |
| - Cellulose..... | 40 mg |
| 10 - Polyvidone..... | 10 mg |
| - Carboxyméthylamidon sodique..... | 22 mg |
| - Talc..... | 10 mg |
| - Stéarate de magnésium..... | 2 mg |
| - Silice colloïdale..... | 2 mg |
| 15 - Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à | 245 mg |

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- | | | |
|----|-------------------------------|---------|
| 20 | - Composé de formule (I)..... | 10 mg |
| | - Acide benzoïque..... | 80 mg |
| | - Alcool benzylique..... | 0,06 ml |
| | - Benzoate de sodium..... | 80 mg |
| | - Ethanol à 95 %..... | 0,4 ml |
| 25 | - Hydroxyde de sodium..... | 24 mg |
| | - Propylène glycol..... | 1,6 ml |
| | - Eau.....q.s.p. | 4 ml |

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle

5 R représente une chaîne



R_1 représente un radical méthyle ou éthyle,

R_2 représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano, -CONHR₉, -CO-NR₁₀R₁₁, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃, ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluo-

rométhoxy, nitro, $-NR_6R_7$, $-CO-NH-NR_6R_7$, cyano, $-CONHR_8$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOR_5$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-CO-NH-NR_6R_7$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, $-alk-NR_6R_7$ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-COOR_5$, $-CO-NH-NR_6R_7$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-alk-NR_6R_7$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R_5 est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-COOalk$, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, $-alk-O-alk$, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$, oxo, hydroxyalkyle, $-alk-O-alk$, $-CO-NH_2$,

R_8 représente un radical alkyle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par $-COOalk$) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant

éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels lorsque R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono

ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle, imidazolyle, thiomorpholinyle ou furyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un radical alkyle, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CONH₂, -COalk, -COOalk, oxo, -CSNHalk, 5 -CONHalk ou -CO-alk-NR₁₄R₁₅ dans lesquels alk, R₁₄ et R₁₅ ont les mêmes significations que dans la revendication 1,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

3 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 ou 2 pour lesquels lorsque R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un 10 hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un alkyle,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

4 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 pour lesquels lorsque 15 R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle, ces cycles étant éventuellement substitués par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono 20 ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote, et, en particulier, par un radical thiomorpholinyle, alk, R₁₄ et R₁₅ ayant les mêmes significations que dans la revendication 1,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

5 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4 pour lesquels lorsque 25 R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé et ayant 3 à 10 chaînons, celui-ci est un cycle pipéridyle,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

- 6 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 pour lesquels R_6 représente un radical alkyle substitué par un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier étant un cycle
- 5 pyrrolidinyle, tétrahydrofuryle, morpholinyle, pyrrolyle et ces cycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

- 7 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

R représente une chaîne (A) ou (B),

- 10 R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical -COalk,

R_1 représente un radical méthyle ou éthyle,

- R_2 représente soit un aromatique choisi parmi phényle et naphtyle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, -COOR₃, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, -NR₆R₇,
- 15 -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro, -CO-NR₁₆R₁₇, -O-alkNR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle ou un hétéroaromatique choisi parmi isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques étant non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₃, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluo-
- 20 rométhoxy, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro ou alkylthioalkyle,

- R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle ou naphtyle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₁₀R₁₁,
- 25 -alk-NR₆R₇, hydroxyalkyle, formyle, -COOR₃, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles thiazolyle ou thiényle, ces hétéroaromatiques étant non substitués ou

substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$, hydroxyalkyle ou $-\text{COOR}_5$.

R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\text{COOalk}$, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, oxo, hydroxyalkyle, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CO-NH}_2$,

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par $-\text{COOalk}$) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ou un hétérocycle mono ou bicyclique

saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

- 5 R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions
10 alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

8 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

R représente une chaîne (A) ou (B),

R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical -COalk,

- 15 R_1 représente un radical méthyle ou éthyle,

R_2 représente soit un aromatique choisi parmi

naphtyle,

phényle,

- phényle substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, -COOR,
20 (dans lequel R_s représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par plusieurs halogènes), trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, -NR₆R₇, (dans lequel R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec

- l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou pipérazinyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, dans lequel R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle),
- 5 -CO-NH-NR₆R₇ (R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pipéridyle, pyrrolyle, pipérazinyle ou pipérazyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle), cyano, -CONHR₉ (dans lequel R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué
- 10 par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle choisi parmi pyrrolidinyle (éventuellement substitué par alkyle), tétrahydrofuryle, morpholinyle), alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, nitro, -CO-NR₁₆R₁₇, (dans lequel R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle pipéridyle), -O-alkNR₁₂R₁₃ (dans lequel R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec
- 15 l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle morpholino) ou alkylthioalkyle,
- soit un hétéroaromatique choisi parmi
- isoquinolyle,
- pyridyle,
- quinolyle,
- 20 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle,
- 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle,
- thiényle, ou
- thiényle substitué par un -COOR₅ (dans lequel R₅ représente un radical alkyle) ou -CONHR₉, (dans lequel R₉ représente un radical alkyle),
- 25 R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi

phényle ou

phényle substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle, formyle, $-\text{COOR}_5$ (dans lequel R_5 est un radical alkyle), $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ (dans lequel R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un
 5 atome d'hydrogène ou un radical alkyle), $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$, (dans lequel R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi pipéridyle (éventuellement substitué par alkyle, oxo), pyrrolidinyle (éventuellement substitué par alkyle,
 10 hydroxyalkyle, -alk-O-alk, $-\text{CO-NH}_2$), thiomorpholinyle, morpholinyle, pyrrolyle, pipérazinyle éventuellement substitué par oxo, alkyle, hydroxyalkyle, $-\text{COOR}_5$ (dans lequel R_5 est un radical alkyle),

soit un hétéroaromatique choisi parmi

thiazolyle ou

15 thiényle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

20 9 - Composés choisis parmi :

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
5 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,
10 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azéti-
dine,
1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
15 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
20 lène]azétidine,

- 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 5 (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 10 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (R)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl){ 4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl} méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 20 (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (R)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)
- 10 (méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinyphényl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]
méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)
(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 15 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]
20 lène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]
azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]
azétidine,

- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{ {3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyle]phényl} (méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{ {3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl} (méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 1-[bis(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthièn-5-yl)méthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthièn-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-*isobutyl*aminocarbonylthièn-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 20 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazone de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,
- 10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 20 (2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- 5 ester méthylique de l'acide 4-{{3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,
- 10 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- ester ter-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-
- 15 carbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 20 ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,
- 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,
- 5 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,
- ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 10 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- 15 (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- 20 leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

10 - Les composés suivants :

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,

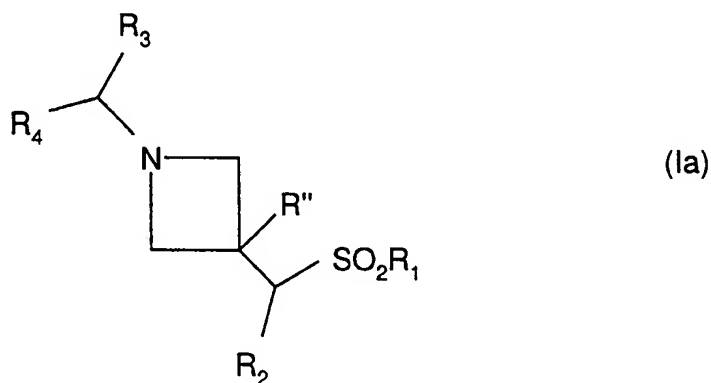
1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
(RS)]azétidin-3-ol,

- 5 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-
ulfonyl)méthyl)méthyl sulfonylméthyl-(RS)]azétidine

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
lesquels R représente une chaîne de formule (A) caractérisé en ce que l'on déshydrate

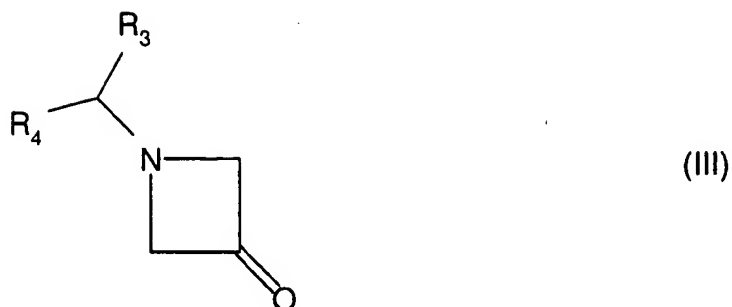
- 10 un composé de formule (Ia) correspondant :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1
et R'' représente un radical hydroxy, méthanesulfonyloxy ou acétyloxy, isole le
produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

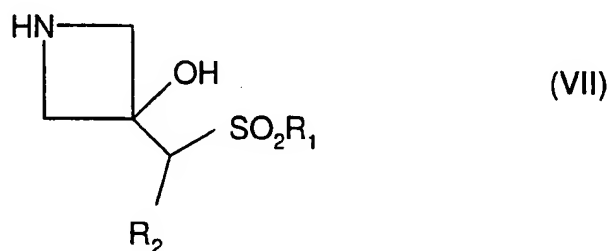
- 15 12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
lesquels R représente une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène
caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_1SO_2CH_2R_2$ (II) pour lequel R_1 et R_2
ont les mêmes significations que dans la revendication 1 sur une azétidinone de
formule :

225



dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
 5 lesquels R représente une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_3CH(Br)R_4$ pour lequel R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans revendication 1 sur un dérivé de formule :



- dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole
 10 le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
 lesquels R est une chaîne (B) dans laquelle R' est un radical -CO-alk caractérisé en ce
 que l'on fait réagir un halogénure Hal-CO-alk dans lequel Hal représente un atome
 d'halogène et alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée et
 15 contenant 1 à 6 atomes de carbone sur un composé de formule (I) correspondant pour
 lequel R est une chaîne (B) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène, isole le produit
 et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-NR_6R_7$, dans lequel R_6 et R_7 représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un
5 aromatique ou un hétéroaromatique substitué par nitro, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique ou hétéroaromatique substitué par $-CONHR_9$, et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par
10 $-CONR_{10}R_{11}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-COOR_5$ pour lequel R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par des halogènes, avec respectivement une amine H_2NR_9 ou $HNR_{10}R_{11}$ pour lesquelles R_9 , R_{10} et R_{11} ont les mêmes significations que dans la
15 revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique substitué par hydroxy et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par hydroxy caractérisé
20 en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique substitué par alcoxy et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par alcoxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
25 lesquels R_2 représente un aromatique substitué par $-NR_6R_7$ pour lequel R_6 représente un radical alkyle et R_7 représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on déprotège un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un aromatique substitué par un $-N(alk)COOR_8$ dans lequel R_8 représente un radical

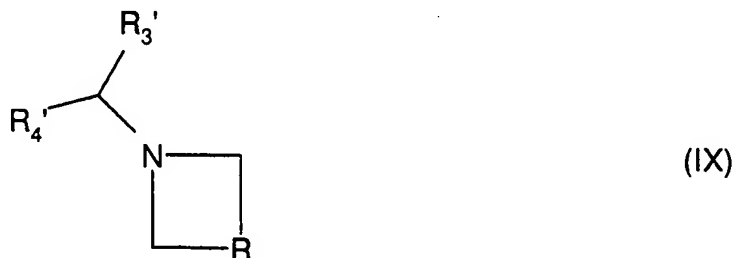
tertbutyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-COOR_5$ caractérisé en ce que l'on estérifie un dérivé de formule :



- pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la revendication 1 sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par carboxyle, au moyen d'un dérivé de formule R_5OH pour lequel R_5 est alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par alkylthioalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



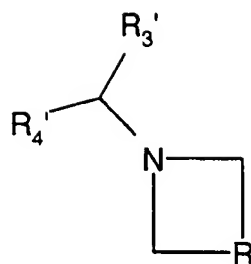
pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la revendication 1 sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R_3 , R_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par halogénoalkyle sur un alkylthiolate de sodium pour lequel la partie alkyle est en chaîne droite ou ramifiée et contient 1 à 6 atomes de carbone, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique substitué par hydroxyalkyle dans lequel l'alkyle contient un atome de carbone caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) pour lequel au moins un des substituants R_2 , R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par formyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par $-alk-NR_6R_7$ pour lequel alk est un alkyle contenant un atome de carbone caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) pour lequel au moins un des substituants R_3 , R_4 représente un aromatique substitué par formyle sur une amine HNR_6R_7 dans laquelle R_6 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CONHR_9$ et/ou R_3 et/ou R_4 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NR_{10}R_{11}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

229



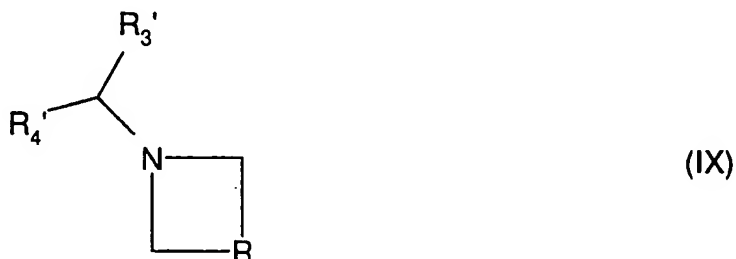
(IX)

- pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la revendication 1 sous réserve qu'au moins un des substituants R'_2 , R'_3 , R'_4
- 5 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par carboxyle sur respectivement une amine H_2NR_9 ou $HNR_{10}R_{11}$ dans lesquelles R_9 , R_{10} et R_{11} ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
- 10 lesquels R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NH-NR_6R_7$, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-COOR_5$ et R_5 représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par des halogènes, sur une hydrazine $H_2N-NR_6R_7$,
- 15 pour laquelle R_6 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

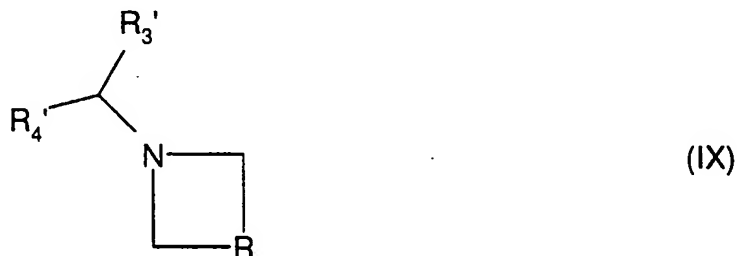
- 25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NHR_9$, dans lequel R_9 représente un atome d'hydrogène et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un
- 20 aromatique ou un hétéroaromatique substitué par $-CO-NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} sont des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 représentent un aromatique ou un hétéroaromatique substitué par cyano, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

26 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un aromatique substitué par $-O-alk-NR_{12}R_{13}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 5 pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R_2' , R_3' et R_4' ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la revendication 1 sous réserve qu'au moins un des substituants R_2' , R_3' , R_4' représente un aromatique substitué par $-O-alk-Hal$ dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée et contenant 1 à 6 atomes de carbone et Hal
- 10 représente un atome d'halogène sur une amine $HNR_{12}R_{13}$ dans laquelle R_{12} , R_{13} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 27 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par $-alk-NR_6R_7$ caractérisé en
- 15 ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



pour lequel R représente une chaîne $C=C(SO_2R_1)R'_2$ ou $C(OR')CH(SO_2R_1)R'_2$, R' , R_1 , R_2' , R_3' et R_4' ont les mêmes significations que les substituants R' , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 de la revendication 1 sous réserve qu'au moins un des substituants R_3' , R_4' représente un

aromatique substitué par -alk-Cl dans lequel alk représente un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée sur une amine HNR_6R_7 , dans laquelle R_6, R_7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

28 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente une chaîne B, R' représente un atome d'hydrogène et R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par hydroxyalkyle dans lequel le reste alkyle contient 1 atome de carbone caractérisé en ce que l'on fait réagir de l'hydrure de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente une chaîne B, R' représente un atome d'hydrogène et R_3 et/ou R_4 représente un aromatique substitué par un ou plusieurs radicaux $-\text{COOR}_5$ dans lequel R_5 est un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

29 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par $-\text{NR}_6\text{R}_7$ représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-\text{NR}_6\text{R}_7$ représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé alk-CHO dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 5 atomes de carbone, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

30 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par $-\text{NR}_6\text{R}_7$ représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-\text{COOalk}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-\text{NR}_6\text{R}_7$ représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé de formule Hal-COOalk dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone et Hal représente un

atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

31 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par $-NR_6R_7$, représentant un cycle
5 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-CO-NHalk$ ou $-CS-NHalk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl sur un dérivé de formule $Y=C=Nalk$ dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone et Y
10 représente un atome de soufre ou d'oxygène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

32 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$,
15 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl avec un acide de formule $R_{15}R_{14}N-alk-COOH$ dans lequel alk représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone et R_{14} et R_{15} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 suivi
20 éventuellement d'une déprotection du produit pour lequel R_{14} est un radical tert-butoxycarbonyl pour obtenir les composés pour lesquels R_{14} est un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
25 R_2 représente un radical phényle substitué par un radical $-NR_6R_7$, représentant un cycle 1-pipérazinyl substitué en position -4 par un radical $-CO-alk$ dans lequel alk représente un radical méthyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical phényle substitué par

un radical $-NR_6R$, représentant un cycle 1-pipérazinyl avec l'anhydride acétique, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

34 - Compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/06 C07D401/06 C07D409/06 C07D409/14 C07D417/06
A61K31/397

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30) ----	
A	GB 2 055 818 A (ROBINS CO INC A H) 11 March 1981 (1981-03-11) ----	
A	FR 2 388 793 A (ROBINS CO INC A H) 24 November 1978 (1978-11-24) -----	

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1999

Date of mailing of the international search report

22/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 A	01-07-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
GB 2055818 A	11-03-1981	US 4260606 A	07-04-1981
		AU 538139 B	02-08-1984
		AU 6061880 A	22-01-1981
		BE 884356 A	17-11-1980
		CH 647233 A	15-01-1985
		DE 3027169 A	19-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		ES 493499 A	01-07-1981
		FR 2461699 A	06-02-1981
		HK 285 A	11-01-1985
		IE 50015 B	22-01-1986
		IL 60376 A	31-07-1983
		IT 1141608 B	01-10-1986
		JP 1480700 C	10-02-1989
		JP 56025152 A	10-03-1981
		JP 63028906 B	10-06-1988
		NL 8004163 A	21-01-1981
		PT 71582 A	01-08-1980
		SE 448994 B	30-03-1987
		SE 8005236 A	20-01-1981
FR 2388793 A	24-11-1978	SG 26184 G	29-03-1985
		ZA 8003777 A	30-09-1981
		US 4133881 A	09-01-1979
		CA 1103674 A	23-06-1981
		DE 2818672 A	09-11-1978
		GB 1598846 A	23-09-1981
		JP 1403376 C	09-10-1987
		JP 53137950 A	01-12-1978
		JP 62006545 B	12-02-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No
PCT/FR 99/02147

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D205/06 C07D401/06 C07D409/06 C07D409/14 C07D417/06
A61K31/397

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) ---	
A	GB 2 055 818 A (ROBINS CO INC A H) 11 mars 1981 (1981-03-11) ---	
A	FR 2 388 793 A (ROBINS CO INC A H) 24 novembre 1978 (1978-11-24) -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 novembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/11/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/02147

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 A	01-07-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
GB 2055818 A	11-03-1981	US 4260606 A	07-04-1981
		AU 538139 B	02-08-1984
		AU 6061880 A	22-01-1981
		BE 884356 A	17-11-1980
		CH 647233 A	15-01-1985
		DE 3027169 A	19-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		ES 493499 A	01-07-1981
		FR 2461699 A	06-02-1981
		HK 285 A	11-01-1985
		IE 50015 B	22-01-1986
		IL 60376 A	31-07-1983
		IT 1141608 B	01-10-1986
		JP 1480700 C	10-02-1989
		JP 56025152 A	10-03-1981
		JP 63028906 B	10-06-1988
		NL 8004163 A	21-01-1981
		PT 71582 A	01-08-1980
		SE 448994 B	30-03-1987
		SE 8005236 A	20-01-1981
FR 2388793 A	24-11-1978	SG 26184 G	29-03-1985
		ZA 8003777 A	30-09-1981
		US 4133881 A	09-01-1979
		CA 1103674 A	23-06-1981
		DE 2818672 A	09-11-1978
		GB 1598846 A	23-09-1981
		JP 1403376 C	09-10-1987
		JP 53137950 A	01-12-1978
		JP 62006545 B	12-02-1987

THIS PAGE BLANK (USPTO)